

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kloos

Hirnentwicklungsstörungen bei intrauteriner Entwicklungsabweichung

Präliminäre Studie zur Frage der Entwicklungs-
beeinträchtigung der Großhirn- und der Kleinhirnrinde
in Abhängigkeit von Reifungsstörungen, Hypoplasie
und Durchblutungsstörungen der Plazenta
bei 51 perinatalen Todesfällen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Kirchmeier
aus Borgsdorf/Brandenburg

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548401_0028

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kloos

Hirnentwicklungsstörungen bei intrauteriner Entwicklungsabweichung

Präliminäre Studie zur Frage der Entwicklungs-
beeinträchtigung der Großhirn- und der Kleinhirnrinde
in Abhängigkeit von Reifungsstörungen, Hypoplasie
und Durchblutungsstörungen der Plazenta
bei 51 perinatalen Todesfällen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Kirchmeier
aus Borgsdorf/Brandenburg

Das sind: Farnholzer, Jürgen
des Hohenheim-Konferenzhaus, 1000
Dietrich, Fritz, Dr. med. K. Kloos

Referent: Professor Dr. med. K. Kloos

Korreferent: Professor Dr. J. Cervós-Navarro

Hirnentwicklungsstörungen bei
intrauteriner Entwicklungsabweichung

Präliminäre Studie zur Frage der Entwicklungs-
beeinträchtigung bei Größen- und der Kognitionss-
in Abhängigkeit von Hirnentwicklungsstörungen, Hydran-
d und Durchblutungsstörungen der Plazenta
bei 51 perinatalen Todesfällen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8.6.1978

versteht von
Peter Richter
des Biologischen Instituts

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Orthologische Entwicklung der Groß- und Kleinhirnrinde	3
A. Entwicklung der Großhirnrinde	3
1. Histogenese	3
2. Entwicklung des Windungs- und Furchenreliefs	5
B. Entwicklung der Kleinhirnrinde	6
1. Histogenese	6
2. Entwicklung der Oberflächenstruktur	8
C. Zeitlich unterschiedliche Abläufe der Rei- fung der Präzentralregion der Großhirnrinde und der Reifung der Kleinhirnrinde	8
D. Massenentwicklung des Gehirns	9
III. Material und Methode	11
A. Selektion	11
B. Altersbestimmung	11
C. Einteilung nach Reifealter	11
D. Einteilung nach Geburtsgewichten	12
E. Materialgliederung	12
F. Mehrlingsgeburten	13
G. Geschlechtsverteilung	13
H. Harmonische und disharmonische Wachstums- retardierung	13
I. Tot- und Lebendgeborene	13
K. Hirnwachstum und Körperwachstum	13
1. Hirngewichtsbestimmung	13
2. Korrelationen zwischen Hirngewicht und weiteren Körpermaßen	14
L. Hirnhistologische Untersuchung	14
1. Untersuchte Hirnregionen	14
2. Definitionen der untersuchten Hirnentwick- lungsstörungen und Einteilung nach Schwe- regraden	15

	<u>Seite</u>
M. Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen	17
1. Reifungsstörungen (Plazentationsstörungen)	18
2. Untergewicht der Plazenta	18
3. Chronische Durchblutungsstörungen	19
N. Korrelationen	19
O. Sozial- und Schwangerenanamnese	19
P. Sonstiges	20
IV. Ergebnisse	21
A. Hirnwachstum und Körperwachstum	21
1. Hirngewichtsabweichungen	21
2. Korrelationen zwischen Hirngewicht und weiteren Körpermaßen	21
a) Abweichungen des Kopfumfang-Körpergewicht-Quotienten	21
b) Abweichungen des prozentualen Anteils des Hirngewichts am Körpergewicht	23
c) Abweichungen des Hirn-Leber-Quotienten	23
d) Engere Beziehung zwischen Körpergewichts- und Hirngewichtsabweichung	25
B. Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde	26
1. Migrationshemmung	26
2. Störung der Gyrierung	26
3. Strukturunreife	26
4. Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung	27
C. Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde einschließlich Häufigkeitsvergleich von Groß- und Kleinhirnrinden-Entwicklungsstörungen	27
1. Migrationshemmung	27
2. Störung der Gyrierung ("Gyrusminderwuchs")	28
3. Strukturunreife	29
4. Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung	30
D. Häufigkeit, Verteilung, Kombinationen und Korrelationen der Hirnentwicklungsstörungen	30
1. Häufigkeit der Hirnentwicklungsstörungen	30
2. Verteilung schwerer Hirnentwicklungsstörungen	32
3. Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen	33

4.	Art, Häufigkeit und Verteilung isolierter Hirnentwicklungsstörungen	35
5.	Art und Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen sowie Verteilung schwerer Störungen innerhalb der Kombinationsformen	36
6.	Korrelationen der Hirnentwicklungsstörungen	38
7.	Formen der Störung der Gyrierung und Hirnentwicklungsstörungen des Großhirns	41
E.	Plazentaveränderungen	42
1.	Reifungsstörungen der Plazenta	42
a)	Zottenreifungsarretierung	42
b)	Zottenreifungsretardierung	42
c)	Dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz unreifer Zottenstrukturen	43
d)	"Partielle Frühreife" und Angiomatose	43
e)	Chorangiomatose	43
2.	Gewichtsabweichung der Plazenta	43
3.	Chronische Durchblutungsstörungen	45
4.	Sonstige pathologische Zustandsbilder an Plazenten	46
a)	Implantationsschäden	46
b)	Mißbildungen	46
5.	Häufigkeit und Verteilung isolierter und kombinierter Plazentaveränderungen	46
6.	Häufigkeitsvergleich von Plazentaveränderungen bei fetaler Hypotrophie	49
F.	Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen in mittelgradiger und starker Ausprägung und pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen	51
1.	Häufigkeitsvergleich pathogenetisch relevanter Plazentaveränderungen bei den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen	51
2.	Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen und Plazentaveränderungen	53
3.	Pathologische Plazentaveränderungen und Hirnentwicklungsstörungen ohne Zusammenhang	56
a)	Häufigkeit von pathologischen Plazentaveränderungen ohne wesentliche Hirnentwicklungsstörungen	56

b) Häufigkeit von Hirnentwicklungsstörungen ohne pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen	56
4. Unterschiedliche Ausprägung von Entwicklungsstörungen des Groß- und Kleinhirns und Plazentaveränderungen	57
a) Unterschiedliche Ausprägung in Abhängigkeit von sich früher bzw. später manifestierenden pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen	58
b) Kompensatorische Plazentaveränderungen	58
G. Sozial- und Schwangerenanamnese der Mütter	60
1. Alter	60
2. Parität	62
3. Mangelnde Schwangerenfürsorge	62
4. Sozialstatus	62
5. Schwangerschaftskomplikationen	63
a) Gestose und Pyelonephritis	63
b) Diabetes mellitus	63
c) Abortus imminens, Cervixinsuffizienz, Blutung	
d) Chronische Durchblutungsstörungen bei Schwangerschaftskomplikationen	64
6. Korrelationen zwischen mütterlichen Faktoren, unterschiedlicher Fetalentwicklung, pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen und schweren Hirnentwicklungsstörungen	64
V. Diskussion	67
A. Hirnwachstum und Körperwachstum	67
B. Häufigkeit und Verteilung der Hirnentwicklungsstörungen	70
C. Manifestationstermine, besondere Befunde und Korrelationen der einzelnen Hirnentwicklungsstörungen	71
1. Hirnuntergewicht	71
2. Großhirnentwicklungsstörungen	73
a) Migrationshemmung	73
b) Strukturunreife	74
c) Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung	74
d) Störung der Gyrierung	75
e) Ergänzende Bemerkungen	77

	<u>Seite</u>
3. Kleinhirnentwicklungsstörungen	78
a) Migrationshemmung	78
b) Strukturunreife	79
c) Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung	80
d) Gyrusminderwuchs	80
e) Ergänzende Bemerkungen	81
D. Pathogenese	83
1. Hirnentwicklungsstörungen bei Mangelerernährung	83
2. Unterernährung der Mütter	84
3. Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen	84
a) Plazentationsstörungen mit Prävalenz unreifer Zottenstrukturen	85
b) Hypoplasie der Plazenta	85
c) Chronische Durchblutungsstörungen	85
d) Chorangiomatose	85
4. Plazentaveränderungen bei unterschiedlicher Fetalentwicklung	85
5. Plazentaveränderungen als pathogenetische Grundlage der Hirnentwicklungsstörungen	88
6. Korrelationen zwischen pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen und Hirnentwicklungsstörungen unter Berücksichtigung der terminationskritischen Phasen	90
a) Plazentationsstörungen	90
b) Hypoplasie der Plazenta	92
c) Chronische Durchblutungsstörungen	94
d) Hirnentwicklungsstörungen und ihre Zuordnung zu pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen	95
e) Plazentaveränderungen bei unterschiedlich starker Ausprägung von Entwicklungsstörungen am Großhirn und am Kleinhirn	97
f) Hirnentwicklungsstörungen bei fetaler Entwicklungsabweichung	97
E. Mütterliche Faktoren bei unterschiedlicher Fetalentwicklung und Hirnentwicklungsstörungen	98
F. Folgen der Hirnentwicklungsstörungen	100
VI. Zusammenfassung	102
VII. Literaturverzeichnis	106

I. Einleitung

Als Ursache eines postnatal erkennbaren Hirnschadens waren bisher genetische Faktoren, Mißbildungen, Infektionen, Traumen sowie asphyktisch bedingte Hirndystrophie bekannt.

Das Ziel dieser Studie war, festzustellen, ob und in welcher Weise die Hirnentwicklung durch Mangelernährung infolge chronischer nutritiver Plazentainsuffizienz beeinträchtigt werden kann.

Es wurden daher aus einem laufenden Kinderobduktionsgut perinatale Todesfälle mit intrauteriner Entwicklungsabweichung, und zwar hypotrophe Früh- und Reifgeborene selektiert und einer Gruppe perinatal verstorbener eutropher Früh- und Reifgeborener ferner einer Gruppe hypertropher Früh- und Reifgeborener gegenübergestellt.

Den Untersuchungen lagen folgende Fragen zugrunde:

1. Gibt es entsprechend der intrauterinen Entwicklungsabweichung Störungen des Hirnwachstums?
2. Wie verhält sich das Hirnwachstum zur allgemeinen Körperentwicklung?
3. Gibt es histologisch nachweisbare Störungen im Aufbau von Groß- und Kleinhirnrinde?
4. Bestehen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen?
5. Lassen sich - unter Berücksichtigung der terminationskritischen Phasen der Hirnentwicklung und der Manifestationszeitpunkte von Plazentaveränderungen - Zusammenhänge zwischen Hirnentwicklungsstörungen und pathologischen Veränderungen an der Plazenta nachweisen?
6. Welche ätiologischen Faktoren lassen sich aus der Sozial- und Schwangerschaftsanamnese der Mütter als relevant ermitteln?

Diese Studie soll nicht die angesprochenen Probleme lösen, son-

dern lediglich prüfen, ob die angewandte Methode Aussicht auf Erfolg zur Klärung der angesprochenen Fragen bietet.

II. Orthologische Entwicklung der Groß- und Kleinhirnrinde

A. Entwicklung der Großhirnrinde

1. Histogenese

Ende des I. Lunarmonats wird die Zweischichtung der Neuralwand in Matrix und "Randschleier" sichtbar. Die Matrix ist eine mehrschichtige Zellplatte, die durch Verbreiterung des Neuroepithels entsteht. In der Matrix werden sowohl Neuroblasten gebildet, die sich zu Ganglienzellen differenzieren, als auch Spongioblasten, die sich zur Glia differenzieren.

Im Endhirn setzt die Zellmigration - die Wanderung undifferenzierter Zellen von der Matrix in die Rinde - im III. Lunarmonat ein. Der Höhepunkt der Migration des Endhirns wird im IV. und V. Monat erreicht, um dann langsam abzuklingen. Es kommt dabei zunächst zur Ausbildung eines Keimlagers, einer an die Matrix angrenzenden breiteren Zone von undifferenziertem Zellmaterial. An sie schließt sich die sogenannte Zwischenzone oder "Differenzierungszone" (KAHLE, 1969) an, aus der mit der Markreifung das definitive Marklager entsteht.

Der Matrixaufbrauch und die Umwandlung in Ependym vollziehen sich zeitlich unterschiedlich an medialer und lateraler Seitenventrikelwand und ebenso zeitlich unterschiedlich in verschiedenen Abschnitten der lateralen Seitenventrikelwand. Während der Matrixaufbrauch an der medialen Wand im VI. Monat erfolgt, läßt sich eine geringe Migration im lateralen Abschnitt des Vorderhorns noch nach der Geburt nachweisen (KAHLE, 1969).

Die ersten den Randschleier erreichenden Neuroblasten bilden die "Rindenplatte" (HIS, 1889 u.1904) oder "primäre Rinde" (STARCK, 1962 u.1965). Entsprechend dem späten Einsetzen der Migrationsphase im Endhirn entwickelt sich erst im III. Monat die Rindenanlage.

Die Schichtenbildung der Rinde erfolgt durch Auflockerung der

Rindenplatte und Unterlagerung durch die "Unterschicht z". Aus dem Randschleier wird die Molekularschicht (Lamina I), aus der Rindenplatte mit zentraler Aufhellungszone die äußere Körnerschicht, die Schicht der äußeren kleinen Pyramidenzellen und die innere Körnerschicht (Lamina II - IV). Es folgen eine zellarme Schicht (Lamina V), in der sich die großen Pyramidenzellen differenzieren, und die "Unterschicht z", aus der die Lamina multiformis hervorgeht (Lamina VI).

Die Differenzierung der Zellelemente beginnt in der V. Schicht mit dem ersten Auftreten der Betzschen Riesenpyramidenzellen im VI. Monat. Es folgt die Lamina multiformis. Die übrigen Schichten bleiben in der Zellausreifung zurück. Die zuerst aus der Matrix abgewanderten Neuroblasten ordnen sich in der Lamina V der Rinde an und differenzieren sich zuerst, die später abgewanderten und in die äußeren Rindenschichten gelangten Neuroblasten dagegen später (KAHLE, 1969).

Diese 6-Schichtenphase, die in allen Neocortexabschnitten auftritt, sah KAHLE überraschenderweise am frühesten im IV. Monat im fronto-oralen Bereich des Neocortex. KAHLE vertritt die Ansicht, daß es sich dabei um die Zentralregion handelt, die erst durch die Entwicklung des Frontallappens ab dem IV. Monat nach dorsal und caudal verschoben wird und erst im VIII. Monat in ihre definitive Lage gelangt. Bereits im V. Monat, vor Auftreten des Sulcus centralis, ist die Präzentralregion von den übrigen Neocortexabschnitten zu unterscheiden. Im VI. Monat ist sie charakterisiert durch Fehlen der inneren Körnerschicht, durch ihre größere Rindenbreite, durch eine lockere Zellanordnung, durch einen fließenden Übergang in das definitive Marklager und durch das Vorhandensein Betzscher Riesenpyramidenzellen.

Es besteht ein Reifungsgefälle der Großhirnrindenreifung ("Areale Gradation", C.u.O. VOGT, 1919). Der areale Differenzierungsprozeß dehnt sich von der Präzentralregion in frontobasaler Richtung aus. Caudal von der Zentralfurche schreitet die Differenzierung von den halbkreisförmig um die Insel lie-

genden Segmenten allseitig auf die Mantelkante und Lateral-kante fort. Im Verlaufe des VIII. Monats sind die meisten Areale cytoarchitektonisch so deutlich unterscheidbar, daß sich eine dem definitiven Gehirn entsprechende Hirnkarte aufstellen läßt (KAHLE, 1969).

Die endgültige Ausdifferenzierung der Ganglienzellen reicht nach FILIMONOFF (1929) und OSTERTAG (1956) bis in das 8. Lebensjahr, nach HERSCHKOWITZ (1974) bis zum 4. Lebensjahr. Über die Vorgänge bei der Differenzierung der Ganglienzellen hat CONEL (1939, 1947, 1951, 1963) berichtet.

2. Entwicklung des Windungs- und Furchenreliefs

Am Übergang vom I. zum II. Monat entstehen der Sulcus inter-hemisphaericus und im III. Monat als leichte Einsenkung die Fossa Sylvii, deren Bildung von RAGER (1972) im Zusammenhang mit der Entstehung der Inselrinde auf Duragurte zurückgeführt wird. Ab der 20. Woche sind an der medialen Hemisphärenfläche konstant die Fissura calcarina und der Sulcus parietooccipitalis, die auch bald Verbindung miteinander aufnehmen, ferner der Sulcus cinguli anzutreffen. An der Konvexität entsteht in der 20. Woche der Sulcus occipitalis transversus. Der Sulcus centralis ist konstant ab der 22. Woche sichtbar. Inkonstant sind die Sulci prae- und postcentralis sowie temporales und frontales ebenfalls ab der 22. Woche vorhanden. In der 29. Woche ist die Mehrzahl der Haupt- oder Primärfurchen angelegt (MEYER, 1937).

Variable Seitenäste der Hauptfurchen und Verbindungen von Furchen untereinander werden als Sekundärfurchen bezeichnet. Diese entstehen regional und zeitlich unterschiedlich und erfahren allgemein in der 35. Woche eine zunehmende Ausbildung. Bereits in der 36. Woche ähnelt das Furchungs- und Windungsbild dem des Erwachsenengehirns (KAHLE, 1969).

Anhand des Oberflächenreliefs des Großhirns läßt sich das Alter

eines Feten auf einen Monat genau bestimmen, wobei innerhalb von Wochen zum Teil große Schwankungen im zeitlichen Auftreten sowie im Grad der Ausbildung der Furchen bestehen (MEYER, 1937).

"Das Auftreten der Hirnwindungen wird ... durch die topographisch und zeitlich unterschiedlich auftretenden Differenzierungsvorgänge und die damit verbundene Expansion umschriebener Hirnbezirke bedingt. Dabei wölben sich die frühentwickelten Regionen über die noch undifferenzierten Partien und die später ausdifferenzierenden drängen sich dann gegen die vorausgeeilten Bezirke" (KAHLE, 1969, S.77). (Übersicht über die einander gegenüberstehenden Auffassungen der Furchungs- und Windungsbildung bei OSTERTAG, 1956 und KAHLE, 1969).

B. Entwicklung der Kleinhirnrinde

1. Histogenese

Ende des I. Monats lassen sich bereits 4 Schichten abgrenzen: ventrikuläre Matrix, zellreiche Zwischenschicht, Rindenplatte und Randschleier.

Die "embryonale" bzw. äußere Körnerschicht bildet sich gegen Ende des III. Monats aus. Sie entsteht, indem Keimmateriale aus der ventrikulären Matrix an den Umschlagstellen des Ventrikels, besonders seitlich am Ansatz des Velum medullare und des Nodus, die Kleinhirnanlage von außen umwandert (sog. Ependymkeile SCHAPERS).

Die Migrationsphase der ventrikulären Matrix beginnt in der 4. Woche, hat ihren Höhepunkt Mitte des VI. Monats überschritten und erschöpft sich rasch. Die äußere Körnerschicht stellt eine accessorische Matrix dar, die vom IV. bis Mitte des VI. Monats den Höhepunkt der Proliferation aufweist und sich - im Gegensatz zur ventrikulären Matrix - nur langsam zurückbildet.

Die Rückbildung der äußeren Körnerschicht erfolgt im wesentlichen in der Spätfetalperiode und in den ersten Lebenswochen. Reste dieser Keimschicht sind etwa bis zum 11. Lebensmonat nachweisbar. Die ventrikuläre Matrix liefert das Zellmaterial für die inneren Kleinhirnkernkerne, für die innere Körnerschicht und bildet die Purkinjeschen Zellen. Die äußere Körnerschicht liefert ebenfalls Zellmaterial für die innere Körnerschicht und ferner für die Molekularschicht (JAKOB, 1928).

Die Stratifizierung der Kleinhirnrinde ist Ende des V. Monats in allen Abschnitten vollzogen. Von außen nach innen lassen sich folgende Schichten unterscheiden: äußere Körnerschicht, Molekularschicht, Purkinje-Zellschicht, Lamina dissecans und innere Körnerschicht. Daran schließt sich die Zwischenschicht mit inneren Kleinhirnkernen und die Matrix an.

Wie bei der Entwicklung der Großhirnrinde besteht auch bei der Kleinhirnrinde ein Reifungsgefälle: die phylogenetisch älteren Anteile - Lobus rostralis mit Wurmanteilen - eilen in der Reifung voraus.

Die Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde treten erstmals im IV. Monat auf. Sie sind charakterisiert durch einen großen hellen Kern mit deutlichem Nukleolus und mit bipolaren Fortsätzen, die zunächst keine Orientierung aufweisen. Auf ihrer Wanderung in die Rinde nehmen sie in den subcorticalen Abschnitten Pyramidenform an. Die Purkinjeschen Zellen sind bis Mitte des VIII. Monats noch in der Zwischenschicht und in der inneren Körnerschicht anzutreffen. In der Purkinje-Zellschicht liegen sie zunächst mehrreihig und bilden erst am Übergang vom VIII. zum IX. Monat eine einschichtige Lage (JAKOB, 1928).¹⁾

Im IX. und X. Monat verschmälert sich die äußere Körnerschicht, die Molekularschicht verbreitert sich stark, die Zellen der inneren Körnerschicht weisen eine erhebliche Vermehrung auf. Durch weitere Differenzierung des Zwischengewebes - im wesentlichen durch Auswachsen von Dendriten und durch die Ausbildung

1) Die Angaben von JAKOB in Kalendermonaten wurden in Lunarmonate umgerechnet.

von Faserkörben - rücken die zunächst dicht liegenden Purkinjeschen Zellen auseinander. Durch die Zellvermehrung der inneren Körnerschicht verschwindet die Lamina dissecans. Das definitive Marklager wird zellärmer und faserreicher und grenzt sich zunehmend deutlich von der inneren Körnerschicht ab (OSTERTAG, 1956).

Diese Differenzierungsvorgänge lassen sich besonders gut in den letzten 12 Wochen ante partum beobachten. Innerhalb dieses kurzen Zeitraumes bildet sich die Kleinhirnrinde im wesentlichen zu einer dem Kleinhirn des Erwachsenen entsprechenden Struktur aus.

2. Entwicklung der Oberflächenstruktur

Die grobe Oberflächenstruktur mit Ausbildung der Fissuren und Kleinhirnlappen soll bis gegen Ende des VIII. Monats vollendet sein (CLARA, 1955; OSTERTAG, 1956).

C. Zeitlich unterschiedliche Abläufe der Reifung der Präzentralregion der Großhirnrinde und der Reifung der Kleinhirnrinde

Die Reifung der Präzentralregion erfolgt allmählich und reicht weit über die Geburt hinaus. Wesentliche Phasen der Reifung neocerebellarer Anteile der Kleinhirnrinde vollziehen sich in den letzten 12 Schwangerschaftswochen (und ersten Lebenswochen). Die grundlegende Stratifizierung beider Rindenabschnitte kommt im gleichen Zeitraum, im V. Monat, zum Abschluß. Ferner bestehen folgende Unterschiede der Rindenreifung der Präzentralregion und des Kleinhirns:

1. Die Betzschen Riesenpyramidenzellen der Präzentralregion des Großhirns lassen sich erstmals im VI. Lunarmonat in

der Rinde nachweisen. Die Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde treten zwar 6 bis 8 Wochen eher als die Betz'schen Riesenpyramidenzellen auf, sind jedoch noch bis Anfang des VIII. Monats in der Zwischenschicht und der inneren Körnerschicht anzutreffen.

2. Der Reifungsgrad der Purkinjeschen Zellen erscheint bei Reifgeborenen fortgeschrittener als der der Betz'schen Riesenzellen.
3. Zellzahlvermehrung und Ganglienzelldifferenzierung der Zellelemente der inneren Körnerschicht vollziehen sich in der Kleinhirnrinde später und während einer kürzeren Phase - im wesentlichen während der Spätfetalperiode - als die entsprechenden Vorgänge in den Schichten II und III der Präzentralregion.

Diese Phasenverschiebung der Rindenentwicklung der untersuchten Hirnareale spielt für unsere Untersuchungen eine entscheidende Rolle.

D. Massenentwicklung des Gehirns

"Während der embryonalen und fetalen Entwicklung erfolgt eine stetige Massenzunahme des Gehirns, an der alle Gewebelemente, wenn auch quantitativ unterschiedlich, beteiligt sind: Nervenzellen mit Axonen und Dendriten, Glia, Gefäßbindegewebe und Markscheiden" (JOPPICH und SCHULTE, 1968, S. 3⁺).

Nach Untersuchungen an unserem Institut betrugen die Hirngewichte in Übereinstimmung mit der Literatur (POTTER, 1961; KOLB, 1956; LARROCHE, 1962) in der 28. Gestationswoche ca. 160 g, in der 36. Woche ca. 300 g und in der 40. Woche ca. 400 g. In der Spätfetalperiode erfolgt also eine Zunahme des Hirngewichtes um mehr als das Doppelte.

Angaben früherer Autoren über erhebliche Streuwerte dürften zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß bei der Bestimmung der mitt-

+) Zitat gering verändert

leren Hirngewichte der einzelnen Gestationswochen keine Aussonderung hypotropher und hypertropher Kinder erfolgte (ZANGENMEISTER, 1911; MEYER, 1937; LARROCHE, 1962). Eine geringe Streuung fand sich jedoch auch bei Hirngewichten selektierter eutropher Kinder (KLOOS und VOGEL, 1974, S.131).

III. Material und Methode

A. Selektion

Aus einer laufenden Reihe von Kinderobduktionen ab Anfang 1970 bis März 1972 wurden 51 perinatale Todesfälle ausgesondert. Die Auswahl dieser Kinder wurde nach folgenden Kriterien vorgenommen:

1. Neben den Obduktionsdiagnosen mußten hinreichende anamnestiche, klinische und anatomische Daten, ferner vergleichbare Hirnschnitte zur histologischen Untersuchung und die zugehörigen Plazenten vorliegen.
2. Es wurden ausschließlich perinatale Todesfälle mit einem Tragezeitalter von der 28. bis zur 43. Gestationswoche berücksichtigt.
3. Nur Kinder, die ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, zwischen der 25. und 75. Perzentile und über der 90. Perzentile aufwiesen, wurden aufgenommen.
4. Perinatale Todesfälle mit bekannten genetisch-chromosomalen Erkrankungen fanden keine Berücksichtigung.

B. Altersbestimmung

Die Altersbestimmung der tot- und lebendgeborenen Feten und Neugeborenen wurde nach dem errechneten Geburtstermin^{*)} vorgenommen. Fälle, die große Diskrepanzen zwischen errechnetem Geburtstermin, klinischem und anatomischem Reifealter aufwiesen oder sich auf Grund fehlender klinischer und anamnestischer Angaben nicht altersgerecht einstufen ließen, wurden nicht aufgenommen.

C. Einteilung nach Reifealter

Es wurden zwei Reifegruppen gebildet: Frühgeborene im Alter

+) bzw. nach dem ersten Tag der letzten Menstruation

von der 28. bis 37. Gestationswoche mit Mangel an Reifezeichen und Reifgeborene im Alter von der 38. bis 43. Gestationswoche.

D. Einteilung nach Geburtsgewichten

Die Einteilung nach Geburtsgewichten erfolgte mit Hilfe der Tabellen von LUBCHENCO (1966). Es wurden 3 Gewichtsgruppen aufgestellt: hypotrophe Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, eutrophe Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 25. und 75. Perzentile und hypertrophe Kinder mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile. Die Eingrenzung der Gewichtsgruppe der eutrophen Kinder statt wie üblich zwischen 10. und 90. Perzentile in eine Gewichtsgruppe zwischen 25. und 75. Perzentile erfolgte aus Gründen eindeutiger Vergleichswerte.

E. Materialgliederung

Die nach den oben angegebenen Richtlinien selektierten 51 perinatalen Todesfälle wurden nach Geburtsgewicht und Reifealter in 6 Kontingente eingeteilt:

hypotrophe	1. Frühgeborene	n = 20
n = 33	2. Reifgeborene	n = 13
eutrophe	3. Frühgeborene	n = 8
n = 12	4. Reifgeborene	n = 4
hypertrophe	5. Frühgeborene	n = 3
n = 6	6. Reifgeborene	n = 3
	Gesamtzahl	n = 51

F. Mehrlingsgeburten

Im vorliegenden Material sind insgesamt 6 Mehrlingsgeburten enthalten sowohl bei hypotrophen Frühgeborenen (3) als auch bei hypotrophen Reifgeborenen (1) und bei eutrophen Frühgeborenen (2).

G. Geschlechtsverteilung

Das Verhältnis männlich zu weiblich war bei hypotrophen Kindern 20:13, bei eutrophen 7:5, bei hypertrophen 4:2, insgesamt 31:20.

H. Harmonische und disharmonische Wachstumsretardierung

Das Verhältnis harmonischer zu disharmonischer Wachstumsretardierung bei hypotrophen Kindern war 19:14. Zwischen 5. und 10. Perzentile war das Verhältnis 5:8, zwischen 1. - 5. Perzentile 6:4 und unter der 1. Perzentile 8:2. Mit Abnahme des Körpergewichtes war also häufig auch eine Abnahme der Körperlänge zu verzeichnen und damit die Zahl der Kinder mit disharmonischer Wachstumsretardierung seltener (vgl. Tab.1, S.25).

J. Tot- und Lebendgeborene

Das Verhältnis Tot- zu Lebendgeborenen war bei hypotrophen Frühgeborenen 1:19, bei hypotrophen Reifgeborenen 4:9, bei eutrophen Frühgeborenen 0:8, bei eutrophen Reifgeborenen 2:2, bei hypertrophen Frühgeborenen 0:3 und bei hypertrophen Reifgeborenen 2:1, insgesamt 9:42, d.h., mit Zunahme von Körpergewicht und Reifealter ließ sich eine Zunahme der Zahl der Totgeborenen feststellen.

K. Hirnwachstum und Körperwachstum

1. Hirngewichtsbestimmung

Zum Studium des normalen und des gestörten Hirnwachstums wur-

den die Hirngewichte der 3 Gewichtsgruppen als Einzelfälle mit Kurven verglichen, die nach von POTTER (1961) angegebenen Normalgewichten gezeichnet wurden (Abb.1, S.22). Bedauerlicherweise lagen keine getrennten Bestimmungen der Groß- und Kleinhirngewichte vor.

2. Korrelationen zwischen Hirngewicht und weiteren Körpermaßen

Um die Beziehungen zwischen Körperwachstum und Hirnwachstum vergleichen zu können, wurden

- a) Kopfumfang-Körpergewicht-Quotienten der 3 Gewichtsgruppen mit Kurven verglichen, die nach Angaben von LUBCHENCO (1966) errechnet wurden, und zwar aus dem arithmetischen Mittel der P_{50} -Werte von Knaben und Mädchen (Abb.2, S.22),
- b) ferner der prozentuale Anteil des Hirngewichtes am Gesamtkörpergewicht errechnet und mit nach POTTER (1961) ermittelten und in einer Kurve dargestellten Werten verglichen (Abb.3, S.24),
- c) Hirngewicht-Lebergewicht-Quotienten errechnet und als Einzelfälle für jede der 3 Gewichtsgruppen graphisch dargestellt. Die Hirngewicht-Lebergewicht-Quotienten wurden zu einem von BROWN (1968) angegebenen Sollwert in Bezug gesetzt (Abb.4, S.24).
- d) Um eine engere Beziehung zwischen Körpergewicht und Hirngewicht zu prüfen, wurde eine weitere Unterteilung der hypotrophen Kinder unter der 5. und unter der 1. Perzentile sowie der hypertrophen Kinder über der 95. und über der 99. Perzentile nach HOSEMAN (1949) vorgenommen und die Häufigkeit des Auftretens von Hirnuntergewicht bzw. Hirnübergewicht in den Teilkontingenten festgestellt (Tab.1, S.25).

L. Hirnhistologische Untersuchung

1. Untersuchte Hirnregionen

Da sich in den Endhirnregionen die Reifungsvorgänge zu verschie-

denen Zeiten abspielen, war eine Beschränkung der histologischen Untersuchung erforderlich. Es wurde bevorzugt die Zentralregion mit früh einsetzender und allmählich ablaufender Rindendifferenzierung und vergleichsweise die Kleinhirnrinde, bei der bestimmte Phasen der Histogenese später einsetzen und während einer kürzeren Phase ablaufen als an der Präzentralregion, untersucht (vgl. Abschnitt II. C., S. 8, 9).

Es lagen insgesamt 50 Großhirnschnitte und 49 Kleinhirnschnitte vor, für vergleichende Untersuchungen des Groß- und Kleinhirns nur 48 Schnitte, weil ein Großhirnschnitt eines eutrophen Frühgeborenen und zwei Kleinhirnschnitte je eines eutrophen Früh- und Reifgeborenen nicht verwertbar waren.

2. Definitionen der untersuchten Hirnentwicklungsstörungen und Einteilung nach Schweregraden

Folgende Entwicklungsabweichungen des Groß- und Kleinhirns wurden auf ihre Häufigkeit und ihren Ausprägungsgrad geprüft (vgl. Tab. 2 und 3):

- a) Migrationshemmung
- b) Störung der Gyrierung ("Gyrusminderwuchs")
- c) Strukturunreife
- d) Ganglienzelldifferenzierungshemmung.

Die Einteilung in unterschiedliche Schweregrade der einzelnen Entwicklungsabweichungen beruhte auf quantitativen und qualitativen Schätzungen.

ad a) "Migrationshemmung" ist eine Hemmung der Wanderung der Neuroblasten von der Matrix in die Kinde, die zu einem vermehrten Liegenbleiben von Ganglienzellen im definitiven Marklager führt. Diese heterotopen Zellelemente können unterschiedliche Differenzierungsgrade vom undifferenzierten Neuroblasten bis zur voll ausgebildeten Ganglienzelle aufweisen. Beim markreifen Gehirn imponieren Abschnitte mit schwerer Migrations-

hemmung bereits makroskopisch als Heterotopien. Man sieht Bezirke von grauer Substanz im Marklager, in dem sie normalerweise nicht vorkommen (PETERS, 1970).

(a) Großhirn

- schwer: "innere Heterotopie" mit dichter bandförmiger großzelliger Ganglienzellbesiedelung der Zwischenzone im ventrikelnahen Abschnitt sowie dichtere Ganglienzellbesiedelung in den subkortikalen Abschnitten;
- mittel: "äußere Heterotopie" mit mittelstarker großzelliger Ganglienzellbesiedelung der subkortikalen Abschnitte des definitiven Marklagers;
- leicht: lockere großzellige Ganglienzellbesiedelung der subkortikalen Abschnitte der Zwischenzone.

(b) Kleinhirn

- schwer: herdförmige und diffuse heterotope großzellige Ganglienzellbesiedelung der rindenfernen Abschnitte der Zwischenschicht;
- mittel: großzellige Ganglienzellbesiedelung der subkortikalen Zwischenschicht und inneren Körnerschicht;
- leicht: einzelne Purkinjesche Zellen im definitiven Marklager und in der inneren Körnerschicht.

ad b) "Störung der Gyrierung" tritt auf entweder in Form von Agyrie mit fehlender oder als Pachygyrie mit plumper Windungsbildung und schließlich als Mikropolygyrie mit Bildung kleiner, schmaler und an Zahl vermehrter Windungen (PETERS, 1970).

Die Hirnschnitte gleicher Altersgruppen wurden in Hinblick auf die Ausbildung des Oberflächenreliefs miteinander verglichen, wobei z.T. erhebliche Abweichungen festgestellt werden konnten.

ad c) (a) "Strukturunreife der Großhirnrinde" ist charakterisiert durch unscharfe und unregelmäßige Schichtung der Rinde

infolge verminderter Auflockerung. Demzufolge kann eine Vier- oder gar Dreischichtung vorgetäuscht werden.

Bei Untersuchung unseres Materials waren immer alle Schichten vorhanden bzw. zumindest angedeutet. Die Unreife kann so noch gradig sein, daß sich benachbarte Areale nicht sicher voneinander unterscheiden lassen. Ferner ist nach KANLE (1969) die vermehrte Dichte der äußeren Körnerschicht als Ausdruck der Rindenunreife zu betrachten.

(b) "Strukturunreife der Kleinhirnrinde" ist charakterisiert durch verminderte Rückbildung der äußeren Körnerschicht, vermindertes Dickenwachstum der Molekularschicht und inneren Körnerschicht, dichte Lagerung und u.U. Mehrreihigkeit der Purkinjeschen Zellen, ferner durch größere Breite der Lamina dissecans und durch eine zellreiche, faserarme Zwischenschicht. Der Übergang der einzelnen Schichten kann unscharf sein.

ad d) "Ganglienzelldifferenzierungsstörung" zeigt sich am deutlichsten als verminderte Entfaltung von Kern und Zytoplasma der Ganglienzellen, sichtbar an vermindelter Zellgröße, verminderter Zytoplasmagranulierung und Bipolarität der Zellausläufer (Wanderform).

Eine Beurteilung dieser Veränderungen wurde lediglich an Betz-schen Riesenpyramidenzellen der Großhirnrinde und an den Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde durchgeführt.

M. Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen

Die Untersuchung der zugehörigen Plazenten erfolgte nach dem an unserem Institut erarbeiteten Schema für Implantationsstörungen, Plazentationsstörungen und Durchblutungsstörungen (KLOOS u. VOGEL, 1968, 1974).

Als pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen für die Entstehung von Hirnentwicklungsstörungen kommen in Betracht:

1. Reifungsstörungen (Plazentationsstörungen)

a) Disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen (Zottenreifungsarretierung) ist charakterisiert durch plumpe Zottendurchmesser, Gefäßarmut, verminderte Ausbildung von Stoffwechselmembranen, ausgeprägtes Stromaödem sowie durch unvollständige Differenzierung des Chorionepithels. Diese Störung manifestiert sich ab der 3. bis 6. Schwangerschaftswoche.

b) Konkordant retardierte Zottenstrukturen sind die Folge einer Entwicklungsretardierung in der frühen Fetalperiode mit gleichwertig retardierter Reifung aller Strukturelemente der Zotten.

c) Dissoziierte Zottenreifungsstörung ist charakterisiert durch unterschiedliche Differenzierung von Trunci, Rami und Endzotten mit unregelmäßigem Wechsel von reifungsgestörten Zottenabschnitten mit regelrecht gereiften Bezirken.

d) Unter "partieller Frühreife" sind Plazentationsstörungen mit vorzeitig ausgereiften peripheren Zottenabschnitten zusammengefaßt. Sie sind als Ausdruck der Kompensationsfähigkeit der Plazenta zu betrachten. Hierzu gehören die dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz reifer Zottenstrukturen, der interkalare Ramifikationsdefekt und - im erweiterten Sinne - die kompensatorische Angiomatose.

e) Chorangiomatose ist als pathologischer Kompensationsvorgang aufzufassen und charakterisiert durch eine exzessive Proliferation unreifer Zottengefäße sowie durch eine stark retardierte Chorionepithelentwicklung. Sie manifestiert sich im II. Trimenon. (Übersicht über die Manifestationszeiten der Plazentationsstörungen bei KLOOS u. VOGEL, 1974, S.31).

2. Untergewicht der Plazenta

Untergewicht der Plazenta hat ebenfalls und auch unabhängig von Reifungsstörungen der Plazenta einen nutritiven Mangel-effekt (KLOOS u. VOGEL, 1974).

Es wurden 2 Schweregrade unterschieden, abweichend von Normwerten der Plazenten eutropher Kinder (VOGEL, 1972):¹⁾

- "leicht": Untergewicht der Plazenta von 100 - 149 g,
- "schwer": Untergewicht der Plazenta von 150 g und mehr.

3. Chronische Durchblutungsstörungen

Sie sind nutritiv relevant, sofern makroskopisch erkennbare ausgedehnte bzw. in der Vielzahl auftretende chronische Infarkte oder die mikroskopischen Kriterien einer schweren diffusen chronischen Durchblutungs-minderung vorliegen.

Die mikroskopischen Kriterien der diffusen chronischen Durchblutungs-minderung sind: intervillöse Fibrinablagerung sowie ausgedehnte Faserinduration des Zottenmesenchyms, eine sogenannte Zottenfibrose, ferner vermehrtes Auftreten von Kernknotten und Kernpyknose (REICHWEIN u. VOGEL, 1972; KLOOS u. VOGEL, 1974).

N. Korrelationen

Zur Überprüfung, ob Zusammenhänge zwischen den untersuchten Hirnentwicklungsstörungen bzw. zwischen Hirnentwicklungsstörungen und pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen bestehen, wurden Häufigkeitsvergleiche des gemeinsamen Auftretens angestellt (Tab.11, 17 u. 18).

O. Sozial- und Schwangerenananamnese

Zur Anamnese der Mütter war den Krankenblättern zu entnehmen: Alter, Parität, Zeitenfolge der Geburten, soziale Lage (Beruf, Beruf des Ehemannes, ledig, verheiratet, geschieden, Sozialstatus "Gastarbeiterin") sowie während der Schwangerschaft aufgetretene Erkrankungen wie Gestose, Pyelonephritis und Diabetes mellitus. Ließ sich aus dem Krankenblatt eine erst bei der Kli-

1) persönliche Mitteilung

nikaufnahme diagnostizierte Krankheit wie Diabetes mellitus
ersehen oder erfolgte die erste Schwangerenuntersuchung über-
haupt erst unmittelbar vor der Geburt, so wurde eine mangelnde
Inanspruchnahme ärztlicher Schwangerenberatung angenommen.
Zusammen mit den Müttern, bei denen Hinweise auf mangelndes
Interesse am Kind vorlagen, wurde aus diesen Kriterien eine
Anamnesegruppe "Mangelnde Schwangerenfürsorge" gebildet.

P. Sonstiges

Neurologische Untersuchungen konnten in diese Studie nicht ein-
bezogen werden, weil sie entweder aus technischen Gründen nicht
durchgeführt werden konnten oder zur Zeit "postpartaler Anpas-
sungsstörungen" (JOPPICH u. SCHULTE, 1968) durchgeführt
worden waren. Zudem waren 9 Kinder prä- oder intrapartal ver-
storben.

Wegen der großen Zahl der bereits berücksichtigten Faktoren
wurde auf Unterschiede zwischen Lebend- und Totgeborenen sowie
auf Besonderheiten von Mehrlingsgeborenen nicht eingegangen.
Zwischen hypotrophen Kindern mit harmonischer und disharmoni-
scher Wachstumsretardierung ließen sich keine Unterschiede in
der Häufigkeit und Ausprägung von histologisch nachweisbaren
Hirnentwicklungsstörungen feststellen.

Wegen der geringen Zahl der untersuchten Gehirne und der klei-
nen Teilzahlen (unter 5) innerhalb der zahlreichen untersuch-
ten Faktoren war eine weiterführende statistische Bearbeitung
dieses Materials nicht möglich.

IV. Ergebnisse

A. Hirnwachstum und Körperwachstum

1. Hirngewichtsabweichungen (Abb.1)

Bei eutrophen Frühgeborenen war lediglich einmal Hirnuntergewicht von 50 g, bei drei eutrophen Reifgeborenen Hirnuntergewicht von 50, 70 und 80 g nachweisbar. Ferner ließ sich bei zwei eutrophen Frühgeborenen ein leichtes Hirnübergewicht von 50 und 60 g feststellen. Insgesamt waren die Hirngewichtsabweichungen eutropher Kinder gering.

Die Hirngewichte hypotropher Früh- und Reifgeborener lagen fast ausnahmslos unter der Normkurve. Zwei Frühgeborene und zur Hälfte die Reifgeborenen (7 von 13) wiesen erhebliches Hirnuntergewicht auf (z.T. weit mehr als 100 g). Außerdem war bei mehreren Frühgeborenen (10 von 20) und bei drei Reifgeborenen leichtes Hirnuntergewicht (50 - 99 g) festzustellen. (In den Abbildungen 1 bis 4 wurden alle Angaben mit Hirngewichtsabweichungen von 100 g und mehr unterstrichen.)

Die Hirngewichte hypertropher Kinder wiesen eine nur geringe Tendenz zur Übergewichtigkeit auf (2 von 6).

2. Korrelationen zwischen Hirngewicht und weiteren Körpermaßen

a) Abweichungen des Kopfumfang-Körpergewicht-Quotienten (Abb.2)

Wie zu erwarten, entsprachen die Quotienten bei eutrophen Kindern den nach LUBCHENCO (1966) errechneten Normalwerten.

Dagegen lagen die Quotienten bei hypotrophen Kindern ausnahmslos über der Normalkurve. Zwei hypotrophe Reifgeborene mit erheblichem Hirnuntergewicht wiesen jedoch - entsprechend einem erheblichen Körperuntergewicht - einen nur gering erhöhten Quotienten auf.

Trotz der großen Streuung der Hirngewichte und trotz geringer

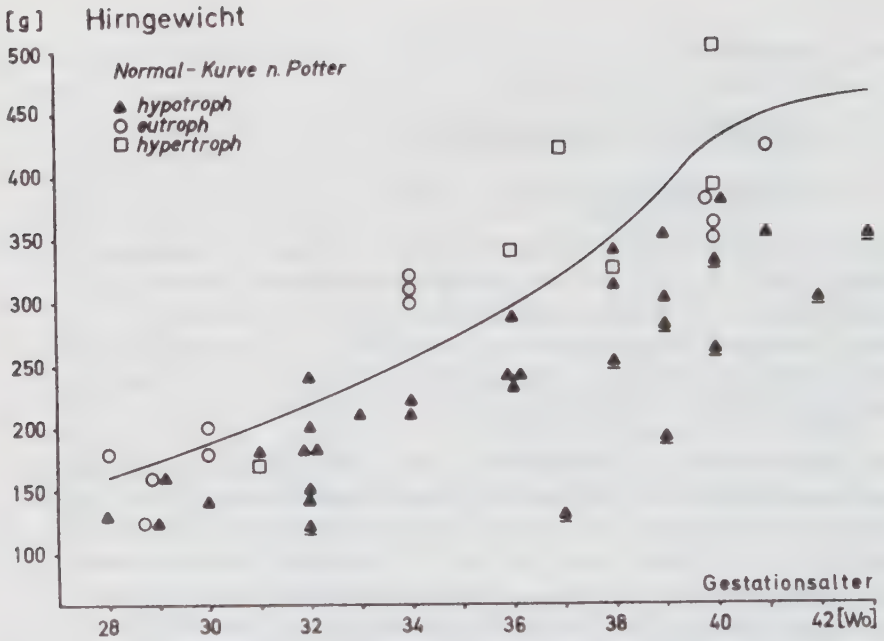


Abb.1 Hirngewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichtsgruppen. Hirnuntergewicht von mehr als 100 g unterstrichen.

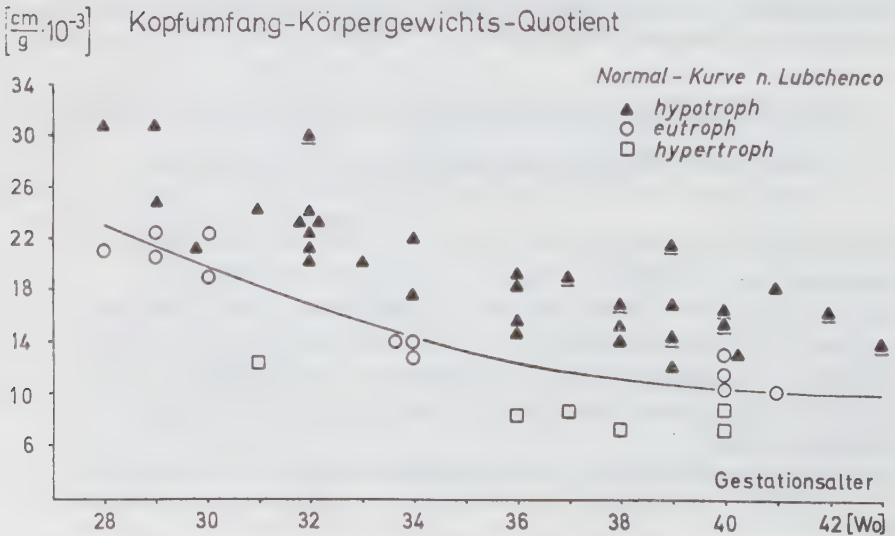


Abb.2 Kopfumfang-Körpergewicht-Quotient bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichtsgruppen.

Fallzahl lagen die Quotienten bei hypertrophen Kindern einheitlich unter der Normalkurve.

b) Abweichungen des prozentualen Anteils des Hirngewichts am Körpergewicht (Abb.3)

Aus der graphischen Darstellung wird ersichtlich, daß der prozentuale Anteil des Hirngewichtes am Körpergewicht eine leicht fallende Tendenz aufweist, und zwar bei eutrophen Kindern von etwa 13 bis 16 % in der 28. Gestationswoche auf 10 bis 13 % in der 40. Gestationswoche.

Letzterer Wert entspricht auch den Angaben von DIEMER (1968).
- Vergleichsweise liegt der Anteil beim Erwachsenen bei 2 % -.

Die nach POTTER errechnete Kurve hat einen insgesamt steiler abfallenden Verlauf als den von uns ermittelten Werten für eutrophe Kinder entspricht.

Die Prozentzahlen bei hypotrophen Kindern lagen überwiegend über den Werten der eutrophen. Die Streuung zwischen ca. 9 % (1 mal) und ca. 20 % (3 mal) war erheblich. Nur bei einem hypotrophen Kind mit schwerem Hirnuntergewicht lag der Hirngewichtsanteil unter der Normalkurve. Bei zwei hypotrophen Kindern mit schwerem Hirnuntergewicht lag der Hirngewichtsanteil sogar höher, als der Kopfumfang-Körpergewicht-quotient vermuten ließ.

Bei hypertrophen Kindern dagegen lagen die Quotienten alle unter den Werten der eutrophen.

c) Abweichungen des Hirn-Leber-Quotienten (Abb.4)

Trotz einer bemerkenswerten Streuung der Quotienten um den von BROWN¹ angegebenen Sollwert bei eutrophen Frühgeborenen und Reifgeborenen, war die Streuung der Quotienten bei hypotrophen Kindern nach oben und bei hypertrophen Kindern nach unten deutlich. Die Quotienten der hypotrophen Kinder mit erheblichem Hirnuntergewicht waren meistens dem Sollwert angenähert.

1 (1968)

[%] • Hirngewichtsanteil am Körpergewicht

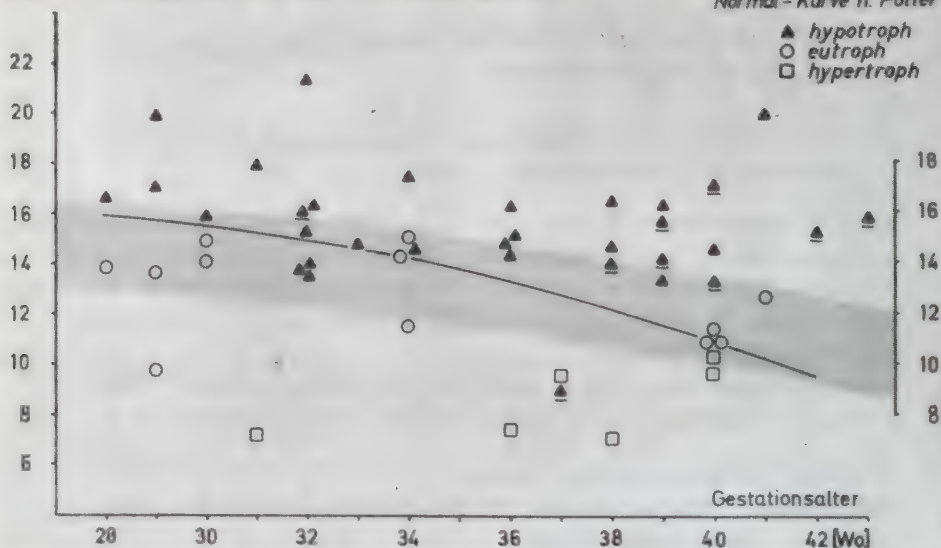


Abb.3 Prozentualer Anteil des Hirngewichts am Körpergewicht bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichtsgruppen.

[g/g] Hirn-Leber-Quotient

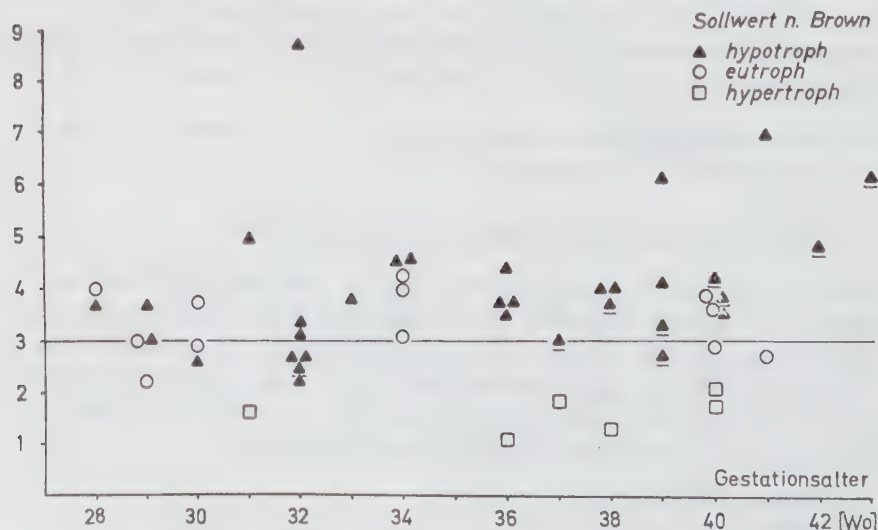


Abb.4 Hirn-Leber-Quotient bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichtsgruppen.

d) Engere Beziehung zwischen Körpergewichts- und Hirngewichtsabweichung (Tab.1)

Bereits bei hypotrophen Frühgeborenen zwischen der 1. und 5. Perzentile war in der Regel (5 von 6) leichtes Hirnuntergewicht (50 - 99 g) nachzuweisen, erhebliches Hirnuntergewicht (mehr als 100 g) dagegen nur bei Kindern unter der 1. Perzentile (2 von 3). Bei hypotrophen Reifgeborenen war bereits bei Kindern unter der 5. Perzentile zur Hälfte ein ausgeprägtes Hirnuntergewicht aufgetreten (2 von 4). Das Geburtsgewicht dieser zwei Kinder lag allerdings unmittelbar oberhalb der 1. Perzentile. Bei Kindern unter der 1. Perzentile war meistens ein erhebliches Hirnuntergewicht aufgetreten (5 von 7). Die restlichen zwei Kinder unter der 1. Perzentile wiesen ein Hirnuntergewicht von je 90 g auf.

Bei eutrophen Früh- und Reifgeborenen konnte in keinem Fall erhebliches Hirnuntergewicht festgestellt werden.

Bei hypertrophen Früh- und Reifgeborenen war Hirnübergewicht von 70 bzw. 100 g lediglich bei Kindern über der 99. Perzentile aufgetreten.

Körpergewichts- und Hirngewichtsabweichung

hypotrophe	Frühgeborene n = 20			Reifgeborene n = 13		
		50 - 99 g	100 g und >		50 - 99 g	100 g und >
Hirnuntergewicht	n	n	n	n	n	n
Percentile	n	n	n	n	n	n
5. - 10.	11 [6]	4 [3]		2 [2]	1 [1]	
1. - 5.	6 [1]	5 [1]		4 [3]		2 [1]
< 1.	3 [1]	1 [1]	2	7 [1]	2	5 [1]

hypertrophe

hypertrophe	n = 3		n = 3	
		100 g und >		50 - 99 g
Hirnübergewicht	n	n	n	n
Percentile	n	n	n	n
90. - 95.			1	
95. - 99.	1			
> 99.	2	1	2	1

Tab.1 Hirngewichtsabweichung in Abhängigkeit vom Schweregrad der fetalen Hypotrophie und Hypertrophie.
[] = Kinder mit disharmonischer Wachstumsretardierung.

B. Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde (Tab.2)

1. Migrationshemmung

Eine Hemmung der Neuroblastenmigration war überraschend häufig in allen Kontingenten anzutreffen (insgesamt 34 von 50), am häufigsten bei hypotrophen (24 von 33, ca. $3/4$), seltener bei eutrophen (7 von 11, ca. $2/3$) und hypertrophen (3 von 6, $1/2$) Kindern. Ließ man die leichteren Formen mit lockerer Ganglienzellbesiedelung der subkortikalen Abschnitte als "Varianten der Hirnentwicklung" außer acht, so war diese Störung noch in knapp der Hälfte der Fälle bei hypotrophen Kindern in mittelgradiger und schwerer Form (14 von 33) als auch bei eutrophen Kindern in mittelgradiger Form (4 von 11) nachweisbar, bei hypertrophen Kindern dagegen weder in schwerer noch in mittelgradiger Form.

Bei eutrophen Kindern überwogen die Frühgeborenen (3 von 7) gegenüber den Reifgeborenen (1 von 4). Demgegenüber prävalierten bei hypotrophen Kindern die Reifgeborenen (7 von 13) gegenüber den Frühgeborenen (7 von 20). Schwere Formen mit innerer Heterotopie waren lediglich bei hypotrophen Kindern, und zwar etwa gleich häufig bei Frühgeborenen (3 von 20) und bei Reifgeborenen (2 von 13), nachweisbar.

2. Störung der Gyrierung ("Gyrusminderwuchs")

Eine Störung der Windungsbildung war ein auffallender Befund bei hypotrophen Kindern (26 von 33). Reifgeborene (10 von 13) und Frühgeborene (16 von 20) waren gleich häufig betroffen. Bei eutrophen Kindern war ebenfalls, wenn auch seltener und nur bei Frühgeborenen, eine Störung der Windungsbildung anzutreffen (3 von 11), nicht dagegen bei hypertrophen Kindern.

3. Strukturunreife

Eine Störung im Schichtenaufbau der Rinde war bei den meisten Kindern mit fetaler Hypotrophie nachweisbar (28 von 33). Selbst

nach Eliminierung von Formen leichterer Ausprägung war diese Störung noch häufig (11 von 33). Dabei überwogen die Frühgeborenen (7 von 20) gering gegenüber den Reifgeborenen (4 von 13). In mittelgradiger Form war diese Störung auch bei eutrophen Frühgeborenen (1 mal) aufgetreten und ebenfalls, jedoch nur in leichter Form, bei hypertrophen Frühgeborenen (1 mal). Im Gegensatz zu hypotrophen Reifgeborenen war bei eutrophen und hypertrophen Reifgeborenen diese Störung in keinem Fall nachweisbar.

4. Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung

Eine Differenzierungshemmung Betzscher Riesenpyramidenzellen konnte bei 2/3 der Kinder mit fetaler Hypotrophie festgestellt werden (22 von 33). Es überwogen die Frühgeborenen (16 von 20) gegenüber den Reifgeborenen (6 von 13). Ausgeprägte Formen gab es lediglich bei Frühgeborenen (5 von 20). Bei eutrophen und hypertrophen Kindern war dieser Befund ausschließlich bei Frühgeborenen zu erheben (je 1 mal).

C. Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde einschließlich Häufigkeitsvergleich von Groß- und Kleinhirnrinden-Entwicklungsstörungen (Tab.3 u. 2)

1. Migrationshemmung

Noch häufiger als an der Großhirnrinde war diese Störung an der Kleinhirnrinde aufgetreten (insgesamt 40 von 49), und zwar in etwa gleicher Häufigkeit in allen Gewichtsgruppen sowohl bei hypotrophen (28 von 33) als auch eutrophen (7 von 10) und hypertrophen (5 von 6) Kindern. Ausgeprägte Formen mit isolierten Gruppen von heterotropen Purkinjeschen Zellen fanden sich am häufigsten bei hypotrophen Reifgeborenen (6 von 13), seltener bei hypotrophen Frühgeborenen (4 von 20), ferner bei 1 eutrophen Frühgeborenen. Während sich bei hypertrophen Kindern an der

Großhirnentwicklungsstörungen

	hypotrophe					eutrophe					hypertrophe				
	n	1	2	3	4	n	1	2	3	4	n	1	2	3	4
Gesamt	33	24	26	28	22	11	7	3	2	1	6	3		1	1
leicht		10	1	17	17		3		1			3		1	1
mittel		9	15	9	4		4	2	1						
schwer		5	10	2	1			1		1					
Frühgeborene	20	14	16	19	16	7	6	3	2	1	3	2		1	1
leicht		7		12	11		3		1			2		1	1
mittel		4	8	6	4		3	2	1						
schwer		3	8	1	1			1		1					
Reifgeborene	13	10	10	9	6	4	1				3	1			
leicht		3	1	5	6							1			
mittel		5	7	3			1								
schwer		2	2	1											

- 1 Migrationshemmung
- 2 Gyrusminderwuchs
- 3 Strukturunreife
- 4 Ganglienzell - Differenzierungshemmung

Tab.2 Entwicklungsstörungen der Präzentralregion bei perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung

Großhirnrinde keine wesentliche Migrationshemmung nachweisen ließ, fand sich diese Störung jedoch bei Frühgeborenen an der Kleinhirnrinde (2 von 3), wenn auch nur in mittelgradiger Ausprägung.

2. Störung der Gyrierung ("Gyrusminderwuchs")

Diese Störung wurde insgesamt an der Kleinhirnrinde (32 von 49) nur gering häufiger gefunden als an der Großhirnrinde (29 von 50).

Schwere Formen waren dagegen an der Kleinhirnrinde häufiger (17) als an der Großhirnrinde (11). Es prävalierten die hypotrophen Frühgeborenen (10 von 20) gegenüber den Reifgeborenen (4 von 13). Bei eutrophen Kindern war diese Störung in ausgeprägter Form nur bei Frühgeborenen aufgetreten (3 von 7).

3. Strukturunreife

Strukturunreife fand sich insgesamt häufiger an der Großhirnrinde (31) als an der Kleinhirnrinde (24), in mittelgradiger und schwerer Ausprägung jedoch häufiger an der Kleinhirnrinde (16 von 49) als an der Großhirnrinde (12 von 50), und zwar bei hypotrophen Kindern (14 von 33) erheblich häufiger als bei eutrophen Kindern (2 von 10). Wie bei Strukturunreife der Groß-

Kleinhirnentwicklungsstörungen

	hypotrophe					eutrophe					hypertrophe				
	n	1	2	3	4	n	1	2	3	4	n	1	2	3	4
Gesamt	33	28	27	18	13	10	7	5	3	3	6	5		3	
leicht		12	4	4	3		4	2	1	1		3		3	
mittel		6	9	5	7		2		1	2		2			
schwer		10	14	9	3		1	3	1						
Frühgeborene	20	16	19	12	12	7	4	4	3	3	3	3			
leicht		8	2	3	3		1	1	1	1		1			
mittel		4	7	3	6		2		1	2		2			
schwer		4	10	6	3		1	3	1						
Reifgeborene	13	12	8	6	1	3	3	1			3	2		3	
leicht		4	2	1			3	1				2		3	
mittel		2	2	2	1										
schwer		6	4	3											

- 1 Migrationshemmung
- 2 Gyrusminderwuchs
- 3 Strukturunreife
- 4 Ganglienzell - Differenzierungshemmung

Tab.3 Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde bei perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung

hirnrinde überwogen die hypotrophen Frühgeborenen (9 von 20) gegenüber den Reifgeborenen (5 von 13). Während sich Struktur unreife stärkeren Ausmaßes noch bei eutrophen Frühgeborenen nachweisen ließ (2 von 7), war das bei eutrophen Reifgeborenen nicht der Fall, auch nicht bei hypertrophen Kindern.

4. Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung

Eine deutlich ausgeprägte Hemmung der Differenzierung Purkinjescher Zellen war häufiger als die Betzscher Riesenpyramidenzellen (12 von 49 gegenüber 6 von 50). Sie betraf überwiegend hypotrophe Frühgeborene (9 von 20), seltener eutrophe Frühgeborene (2 von 7). Bei Reifgeborenen war diese Störung der Kleinhirnrinde in mittelgradiger Form nur 1 mal gegenüber 6 mal in leichter Form an der Großhirnrinde nachzuweisen, und zwar ausschließlich bei hypotrophen Kindern.

D. Häufigkeit, Verteilung, Kombinationen und Korrelationen der Hirnentwicklungsstörungen

1. Häufigkeit der Hirnentwicklungsstörungen (Tab.4)

Die untersuchten Hirnentwicklungsstörungen wurden an Groß- und Kleinhirn in mittelgradiger und schwerer Ausprägung nach abnehmender Häufigkeit in folgender Reihenfolge gesehen: Gyrusminderwuchs, Hirnuntergewicht, Migrationshemmung, Strukturunreife, Ganglienzelldifferenzierungshemmung.

Ferner zeigte sich, daß schwere Störungen am Kleinhirn häufiger angetroffen wurden als am Großhirn: bei Gyrusminderwuchs 17 gegenüber 11, bei Migrationshemmung 11 gegenüber 5, bei Strukturunreife 10 gegenüber 2 und bei Ganglienzelldifferenzierungshemmung 3 gegenüber 2. Getrennte Gewichtsmessungen von Groß- und Kleinhirn lagen nicht vor.

	Großhirn			Kleinhirn		
	n=50	FG=30	RG=20	n=49	FG=30	RG=19
Migrationshemmung	18	10	8	21	13	8
mittel	13	7	6	10	8	2
schwer	5	3	2	11	5	6
Gyrusminderwuchs	28	19	9	26	20	6
mittel	17	10	7	9	7	2
schwer	11	9	2	17	13	4
Strukturunreife	12	8	4	16	11	5
mittel	10	7	3	6	4	2
schwer	2	1	1	10	7	3
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	6	6		12	11	1
mittel	4	4		9	8	1
schwer	2	2		3	3	
	n=51	FG=31	RG=20			
Hirnuntergewicht	26	13	13			
50-99 g	17	11	6			
100 g u.>	9	2	7			

Tab.4 Häufigkeit mittelgradiger und schwerer Groß- und Kleinhirnentwicklungsstörungen bei perinatal verstorbenen Frühgeborenen (FG) und Reifgeborenen (RG).

Weiterhin ging aus der Gegenüberstellung hervor (Tab.4), daß Reifgeborene von mehreren Entwicklungsstörungen häufiger betroffen waren als Frühgeborene. Dies gilt mit Sicherheit für schwere Migrationshemmung des Kleinhirns (6 von 19 gegenüber 5 von 30) und Hirnuntergewicht - insbesondere ausgeprägtem (7 von 20 gegenüber 2 von 31) - sowie trendmäßig für schwere Strukturstörung des Großhirns (1 von 20 gegenüber 1 von 30), ferner für Migrationshemmung des Großhirns (8 von 20 gegenüber 10 von 30), nicht dagegen für Ganglienzelldifferenzierungs-Hemmung und Gyrusminderwuchs des Groß- und Kleinhirns, ferner für Strukturunreife des Kleinhirns.

2. Verteilung schwerer Hirnentwicklungsstörungen (Tab.5)

Schwere Hirnentwicklungsstörungen traten sowohl bei hypotrophen als auch bei eutrophen perinatal verstorbenen Kindern auf. Allerdings war die Verteilung sehr unterschiedlich: Ganz überwiegend waren hypotrophe Kinder von schweren Hirnentwicklungsstörungen betroffen mit Ausnahme von Ganglienzelldifferenzierungs-Hemmung des Großhirns. Sowohl bei hypotrophen als auch bei eutrophen Kindern waren schwere Kleinhirnentwicklungsstörungen häufiger als Großhirnentwicklungsstörungen, ebenfalls mit Ausnahme von Ganglienzelldifferenzierungshemmung des Großhirns bei einem eutrophen Frühgeborenen.

	Großhirn						Kleinhirn					
	hypotroph			eutroph			hypotroph			eutroph		
	n	FG	RG	n	FG	RG	n	FG	RG	n	FG	RG
	33	20	13	11	7	4	33	20	13	11	7	4
Migrationshemmung	5	3	2				10	4	6	1	1	
Gyrusminderwuchs	10	8	2	1	1		14	10	4	3	3	
Strukturunreife	2	1	1				9	6	3	1	1	
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	1	1		1	1		3	3				

Tab.5 Verteilung schwerer Hirnentwicklungsstörungen bei perinatal verstorbenen Neugeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung

FG = Frühgeborene
RG = Reifgeborene

3. Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen (Tab.6-8)

Die große Zahl der einzelnen Entwicklungsstörungen an Groß- und Kleinhirn (Tab.2 u.3) ließ erkennen, daß die histologisch untersuchten Hirnentwicklungsstörungen häufig kombiniert waren. Ohne Berücksichtigung der Schweregrade ließ sich der Häufigkeitsgipfel der Anzahl kombinierter Störungen des Großhirns zwischen 3 und 4, des Kleinhirns bei 3 angeben. Hierbei war der Häufigkeitsgipfel bei hypotrophen Kindern am Großhirn nach 4 bis 5 (in Tab.6 nach rechts) und am Kleinhirn nach 3 bis 4 (ebenfalls nach rechts) verschoben. Bei eutrophen Kindern traten wesentlich seltener mehr als 2 Störungen kombiniert auf. Bei hypertrophen Kindern waren die meisten Störungen isoliert aufgetreten (Tab.6). Am Großhirn lagen viermal, am Kleinhirn einmal keine Entwicklungsstörungen vor.

Der Häufigkeitsgipfel der Kombinationen mittelgradiger und schwerer Störungen des Groß- und Kleinhirns lag etwa bei 2 und war bei hypotropen Kindern am Kleinhirn stärker nach rechts verschoben als am Großhirn (Tab.7). Bei eutrophen Kindern ließ sich kein Häufigkeitsgipfel mehr angeben, bei hypertrophen Kindern waren Kombinationen mittelgradiger und schwerer Störungen nicht nachweisbar.

Aus der Gegenüberstellung der Häufigkeit kombinierter schwerer Störungen wurde deutlich, daß das Kleinhirn häufiger stärker betroffen war als das Großhirn (2 und mehr kombinierte schwere Störungen bei 12 von 49 am Kleinhirn gegenüber 7 von 50 am Großhirn, 3 und mehr Kombinationen bei 6 gegenüber 3). Ferner waren hypotrophe Kinder häufiger stärker betroffen als eutrophe (am Großhirn insgesamt 6 von 33 gegenüber 1 von 11, am Kleinhirn insgesamt 11 von 33 gegenüber 1 von 10). Außerdem waren bei hypotropen Kindern Reifgeborene häufiger in schwerem Maße betroffen als Frühgeborene (am Großhirn 3 von 13 gegenüber 3 von 20, am Kleinhirn bei mehr als 2 Kombinationen 3 von 13 gegenüber 2 von 20) (Tab.8).

Anzahl der Störungen		Großhirn						Kleinhirn					
		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
hypotrophe	FG = 20 RG = 13			2	5	7	6	1	2	6	7	4	
				5	2	1	5	1	3	7	1	1	
Summe				7	7	8	11	2	5	13	8	5	
eutrophe	FG = 7 RG = 4/3	1	2	2	1	1		1	2	2		2	
		1	2	1						3			
Summe		2	4	3	1	1		1	2	5		2	
hypertrophe	FG = 3 RG = 3		2	1				3					
			2	1				1	2				
Summe			2	3	1			4	2				
Gesamtsumme		4	7	11	8	9	11	1	8	12	13	10	5

Tab.6 Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen

Anzahl der Störungen		Großhirn						Kleinhirn					
		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
hypotrophe	FG = 20 RG = 13			8	2	3	2			6	3	8	
				2	4	3				4	3	1	1
Summe				10	6	6	2			10	6	9	1
eutrophe	FG = 7 RG = 4/3			2		1				1	1	1	
				1									
Summe				3		1				1	1	1	
Gesamtsumme				13	6	7	2			11	7	10	1

Tab.7 Häufigkeit kombinierter mittelgradiger und schwerer Hirnentwicklungsstörungen

Anzahl der Störungen		Großhirn						Kleinhirn					
		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
hypotrophe	FG = 20 RG = 13			2			1			5	1	1	
				1	2					1	1	2	
Summe				3	2		1			6	2	3	
eutrophe	FG = 7			1							1		
Gesamtsumme				4	2		1			6	3	3	

Tab.8 Häufigkeit kombinierter schwerer Hirnentwicklungsstörungen

4. Art, Häufigkeit und Verteilung isolierter Hirn-
entwicklungsstörungen (Tab.9)

Hirnuntergewicht war als isolierte Störung zweimal in leichter Form bei eutrophen Reifgeborenen vorhanden, wobei allerdings geringgradig ausgeprägte Entwicklungsstörungen des Kleinhirns nachweisbar waren. Isolierte Migrationshemmung des Großhirns lag fünfmal in leichter Form, und zwar bei eutrophen und hypertrophen Kindern, vor. Isolierte Migrationshemmung des Kleinhirns war nur einmal in geringer, dagegen viermal in mittelgradiger Ausprägung anzutreffen. Bei der einzigen isoliert beobachteten Strukturunreife des Kleinhirns eines hypertrophen Reifgeborenen handelte es sich um eine Sonderform, bei der eine auffallend schmale innere Körnerschicht nachgewiesen wurde. Isolierter Gyrusminderwuchs des Kleinhirns wurde einmal in geringer und einmal in starker Ausprägung gesehen. Bei letzterem lag gleichzeitig eine weitere - in dieser Arbeit nicht berücksichtigte - Störung vor, und zwar eine sehr schmale äußere Körnerschicht. Ohne Berücksichtigung geringgradiger Formen und Sonderformen war lediglich Migrationshemmung des Kleinhirns isoliert aufgetreten (bei einem hypotrophen Reif-, einem eutrophen Früh- und zwei hypertrophen Frühgeborenen).

	Großhirn						Kleinhirn					
	hypotr.	eutr.	hypertr.	hypotr.	eutr.	hypertr.	hypotr.	eutr.	hypertr.	hypotr.	eutr.	hypertr.
	FG	RG	FG	RG	FG	RG	FG	RG	FG	RG	FG	RG
Hirnuntergewicht												
				(2)								
Migrationshemmung			(2)		(2)	(1)		1	1			2(+1)
Strukturunreife												1
Gyrusminderwuchs								1		(1)		
Ganglienzell-differenzierungshemmung												

Tab.9 Isolierte Hirnentwicklungsstörungen
() = geringgradig ausgeprägt

5. Art und Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen sowie Verteilung schwerer Störungen innerhalb der Kombinationsformen (Tab.10)

Unter den 2er-Kombinationen fand sich eine geringe Häufung von MG sowohl des Großhirns (3) als auch des Kleinhirns (4), ferner eine Häufung von UhM des Kleinhirns (5). Unter den 3er-Kombinationen fand sich gehäuft UhMG des Kleinhirns (5). Unter den 4er-Kombinationen waren UhSHG und MSHG des Großhirns (je 3) sowie UhMSG (3) und MSHG (4) des Kleinhirns am häufigsten.

Die häufigste Kombinationsform des Großhirns war die Kombination aller fünf Störungen (11). Dagegen war die 5er-Kombination UhMSHG des Kleinhirns gleich häufig wie UhMG und UhM (je 5) anzutreffen (Tab.10, linke Spalte). Allerdings bestanden Unterschiede in der Ausprägung der 5er-Kombination des Groß- und Kleinhirns: eine und mehr Störungen des Großhirns lagen nur 7 mal (von 11) in schwerer Ausprägung vor. Innerhalb der 5er-Kombinationen des Kleinhirns war dagegen stets mindestens eine Entwicklungsstörung stark ausgeprägt (Tab.10, rechte Spalte).

Auch bei den 3er- und 4er-Kombinationen war die Anzahl schwerer Störungen innerhalb der Kombinationen des Kleinhirns insgesamt häufiger als des Großhirns (3er: 12 von 13 gegenüber 3 von 8; 4er: 8 von 10 gegenüber 6 von 9). Hierbei war nicht nur eine stärkere Zunahme der Gesamtzahl schwerer Störungen innerhalb der Kombinationen des Kleinhirns, sondern auch eine leichte Zunahme der Gesamtzahl kombinierter schwerer Störungen des Kleinhirns zu verzeichnen (Tab.10, rechte Spalte).

Bei dem Vergleich der Kombinationen aller histologisch untersuchten Entwicklungsstörungen des Großhirns jeweils ohne bzw. mit Hirnuntergewicht - d.h. Vergleich von MSHG und UhMSHG - fielen nicht nur die unterschiedliche Häufigkeit der Kombinationen (3 gegenüber 11) auf, sondern auch die starke Zunahme der Anzahl der Kombinationen schwerer Störungen (bei MSHG keinmal mehr als 2 Störungen in starker Ausprägung kombiniert, bei UhMSHG 2 mal 5 und 2 mal 3 Störungen in starker Ausprägung kom-

		Großhirn		Kleinhirn					Großhirn					Kleinhirn				
Kombinations- formen		alle Schweregrade		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	Anzahl schwerer Störungen in- nerhalb der Kombinationen				
2er	UhG	2						1										
	MG	3	4														1	
	MS	2	2															
	HS	2	1															
	MH	1																
	UhM	1	5														2	
3er	UhMG	1	5														4	
	UhSG	1	1					1			1							
	MSG	1	2					1									2	
	MHG		1														1	
	SHG	2	2												1	1		
	UhMS	2	2					1							1	1		
	MHS	1																
4er	UhMSH	1																
	UhMSG	2	3			1	1			1							1	
	UhMHG		2												1			
	UhSHG	3	1				1	1									1	
	MSHG	3	4				1	1				1	2				1	
5er	UhMSHG	11	5	2	2	1	2		2	1	1	1						
n				2	3	4	8		3	3	6	16						

Art der weder isoliert noch kombiniert aufgetretenen Hirnentwicklungsstörungen: H, SG, HG, UhS, UhH, UhHG, UhHS, UhmH

Uh = Hirnuntergewicht S = Strukturunreife
 G = Gyrusminderwuchs M = Migrationshemmung
 H = Ganglienzelldifferenzierungshemmung

Tab.10 Art und Häufigkeit kombinierter Hirnentwicklungsstörungen

biniert). Am Kleinhirn ließ sich bei diesem Vergleich (MSHG: UhMSHG = 4:5) ein entsprechender Trend ablesen (2 mal 4 schwere Störungen kombiniert bei UhMSHG, keinmal bei MSHG).

Weiterhin war auffallend, daß weder Hirnuntergewicht noch Gyrusminderwuchs mit Strukturunreife (UhS, SG) bzw. Ganglienzelldifferenzierungshemmung (UhH, HG) allein kombiniert waren. Hirnuntergewicht war außerdem nicht mit MH, SH oder HG allein kombiniert (Unterspalte Tab.10), umso häufiger dagegen in den 4er- und 5er-Kombinationen vertreten.

6. Korrelationen der Hirnentwicklungsstörungen (Tab.11)

Es wurde geprüft, wieviel mal häufiger jede einzelne Hirnentwicklungsstörung gemeinsam mit jeweils einer bestimmten anderen aufgetreten war als unabhängig von dieser bestimmten anderen. Hierbei wurden nur Kombinationen von Störungen in mittelgradiger und starker Ausprägung berücksichtigt, Formen leichter Ausprägung wurden unter die Zahl der nicht aufgetretenen Störungen subsumiert. Die Gründe für dieses Vorgehen waren, geringgradige Formen von Hirnentwicklungsstörungen nicht überzubewerten. Vortabellen hatten jeweils ergeben, daß die Ergebnisse bei Berücksichtigung leichter Formen sich nur gering von denen ohne Berücksichtigung leichter Formen unterschieden. Das angewandte Vorgehen hatte den Vorteil größerer Übersichtlichkeit.

a) Hirnuntergewicht und Hirnentwicklungsstörungen

Migrationshemmung des Großhirns war 1,8 mal, Strukturunreife 4,6 mal, Ganglienzelldifferenzierungshemmung und Gyrusminderwuchs je etwa 2 mal häufiger mit Hirnuntergewicht anzutreffen als ohne. Am Kleinhirn waren dagegen lediglich Strukturunreife und Gyrusminderwuchs häufiger mit Hirnuntergewicht kombiniert.

b) Migrationshemmung und Hirnentwicklungsstörungen

Hirnuntergewicht des Großhirns war 1,5 mal, Strukturunreife

5,3 mal (damit häufiger als mit Hirnuntergewicht), Ganglienzelldifferenzierungshemmung 3,6 mal (ebenfalls häufiger als mit Hirnuntergewicht) und Gyrusminderwuchs 2 mal häufiger mit Migrationshemmung kombiniert. Am Kleinhirn hingegen ließen sich keine engen Beziehungen zwischen Migrationshemmung und anderen Hirnentwicklungsstörungen nachweisen.

c) Strukturunreife und Hirnentwicklungsstörungen

Hirnuntergewicht des Großhirns war 2 mal (damit seltener als Strukturunreife mit Hirnuntergewicht), Migrationshemmung 3,2 mal (ebenfalls seltener als umgekehrt), Ganglienzelldifferenzierungshemmung 16 mal - damit weit häufiger als in der Kombination mit Hirnuntergewicht und Migrationshemmung - und Gyrusminderwuchs 1,8 häufiger mit Strukturunreife kombiniert. Am Kleinhirn war Hirnuntergewicht 1,5 mal, Migrationshemmung 1,3 mal, Ganglienzelldifferenzierungshemmung 6,2 mal und Gyrusminderwuchs 2,8 mal häufiger bei Strukturunreife anzutreffen.

d) Ganglienzelldifferenzierungshemmung und Hirnentwicklungsstörungen

Hirnuntergewicht des Großhirns wurde 1,3 mal, Migrationshemmung 2 mal, Strukturunreife 5,2 mal und Gyrusminderwuchs 1,6 mal häufiger bei Ganglienzelldifferenzierungshemmung angetroffen. Am Kleinhirn waren Strukturunreife 4 mal und Gyrusminderwuchs 2,6 mal häufiger kombiniert.

e) Gyrusminderwuchs und Hirnentwicklungsstörungen

Bei Gyrusminderwuchs des Großhirns war Hirnuntergewicht 2 mal, Migrationshemmung, Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung je rund 4 mal häufiger anzutreffen. Im Gegensatz dazu war am Kleinhirn Strukturunreife 13 mal und Hirnuntergewicht 1,5 mal häufiger mit Gyrusminderwuchs kombiniert. Für Ganglienzelldifferenzierungshemmung ließ sich kein Vergleichsfaktor errechnen, da diese Störung keinmal ohne Gyrusminderwuchs angetroffen wurde.

<u>Großhirn</u>				<u>Kleinhirn</u>		
Hirnuntergewicht	n=26	F	Ø=24	n=24	F	Ø=25
Migrationshemmung	12	1,8	6	10	0,9	11
Strukturunreife	10	4,6	2	10	1,7	6
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	4	1,8	2	6	1,0	6
Gyrusminderwuchs	19	1,9	9	15	1,4	11
Migrationshemmung	n=18	F	Ø=32	n=21	F	Ø=28
Hirnuntergewicht	12	1,5	14	10	0,95	14
Strukturunreife	9	5,3	3	8	1,3	8
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	4	3,6	2	6	1,0	6
Gyrusminderwuchs	15	2,05	13	11	0,97	15
Strukturunreife	n=12	F	Ø=38	n=16	F	Ø=33
Hirnuntergewicht	10	2,0	16	10	1,5	14
Migrationshemmung	9	3,2	9	8	1,3	13
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	5	15,8	1	9	6,2	3
Gyrusminderwuchs	10	1,8	18	15	2,8	11
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	n= 6	F	Ø=44	n=12	F	Ø=37
Hirnuntergewicht	4	1,3	22	6	1,0	18
Migrationshemmung	4	2,1	14	6	1,2	15
Strukturunreife	5	5,2	7	9	4,0	7
Gyrusminderwuchs	5	1,6	23	12	2,6	14
Gyrusminderwuchs	n=28	F	Ø=22	n=26	F	Ø=23
Hirnuntergewicht	19	2,1	7	15	1,5	9
Migrationshemmung	15	3,9	3	11	0,97	10
Strukturunreife	10	3,9	2	15	13,3	1
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	5	3,9	1	12		0

Tab.11 Korrelationen der Hirnentwicklungsstörungen in mittelgradiger und starker Ausprägung

F = Vergleichsfaktor, der angibt, wievielmals häufiger eine Störung mit der jeweils untersuchten Störung kombiniert war als nicht.

Ø = Zahl der Gehirne ohne Vorliegen der untersuchten Störung

f) Zusammenfassung

Am Großhirn ließen sich enge Beziehungen zwischen Hirnuntergewicht und Strukturunreife, zwischen Migrationshemmung und sowohl Strukturunreife als auch Ganglienzelldifferenzierungshemmung, ferner eine besonders enge Beziehung zwischen Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, schließlich Beziehungen zwischen Gyrusminderwuchs und allen übrigen Hirnentwicklungsstörungen nachweisen. Am Kleinhirn waren dagegen lediglich engere Beziehungen zwischen Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, ferner zwischen Gyrusminderwuchs und Strukturunreife bzw. Ganglienzelldifferenzierungshemmung nachweisbar.

7. Formen der Störung der Gyrierung und Hirnentwicklungsstörungen des Großhirns (Tab.12)

Die Störung der Oberflächenentwicklung des Großhirns wurde auf das Vorkommen von Agyrie, Pachygyrie und Mikropolygyrie geprüft. Bei einer angetroffenen Agyrie war - neben weiteren Hirnentwicklungsstörungen - eine ausgedehnte innere Heterotopie nachweisbar, bei 23 Gehirnen mit Pachygyrie 4 mal innere und 12 mal äußere Heterotopie. Bei 4 von 5 Gehirnen mit Mikropolygyrie lag ebenfalls äußere Heterotopie vor. Bei 8 Gehirnen mit Störung der Oberflächenentwicklung war keine Migrationshemmung festzustellen, sondern Hirnuntergewicht (2 mal) oder meist mit Hirnuntergewicht kombinierte Struktur- u. Ganglienzelldifferenzierungsstörung. Lediglich bei drei von 29 Gehirnen mit Störung der Oberflächenentwicklung war daneben allein eine Migrationshemmung nachweisbar. Bei allen Gehirnen mit innerer Heterotopie waren zusätzlich Hirnuntergewicht, Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung aufgetreten, ebenfalls bei den meisten Gehirnen mit äußerer Heterotopie (Tab.12, rechte Spalte).

	Agyrie	Pachy- gyrie	Mikro- polygyrie	nur	kombiniert		
n=29	1	23	5	M	+Uh	+S	+H
igrationshemmung							
innere	1	4			5	5	5
äußere		12	4	3	-	-	-
					9	8	6
					-	4	3
ohne M:		7	1				
davon							
Uh		2					
UhS			1				
SH		2					
UhSH		3					

Tab.12 Formen der Störung der Gyrierung und Hirnentwick-
lungsstörungen des Großhirns
Abkürzungen vgl. Tab.10 S.37

E. Plazentaveränderungen (Tab.13)

1. Reifungsstörungen der Plazenta (Plazentationsstörungen = P)
- a) Disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen
(Zottenreifungsarretierung = A)

Diese Plazentationsstörung fand sich jeweils in weniger als der Hälfte bei Plazenten sowohl von hypotrophen (9 von 20) als auch von eutrophen (3 von 8) Frühgeborenen. Bei Reifgeborenen war diese Störung nur bei Plazenten hypotropher Kinder nachweisbar (2 von 13).

- b) Konkordant retardierte Zottenstrukturen
(Zottenreifungsretardierung = R)

Zwar war diese fetale Plazentationsstörung bei Plazenten eutropher Kinder insgesamt häufiger (5 von 12), in ausgeprägter Form

jedoch nur bei Plazenten hypotropher (4 von 33) und noch häufiger bei Plazenten hypertropher Kinder (2 von 6) anzutreffen.

c) Dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz unreifer Zottenstrukturen (= Zu)

Diese Störung wurde in fast gleicher Häufigkeit bei Plazenten hypotropher Früh- (9 von 20) und Reifgeborener (6 von 13) sowie eutropher Früh- (3 von 8) und Reifgeborener (2 von 4) beobachtet, dagegen selten bei Plazenten hypertropher Kinder (1 von 6).

d) "Partielle Frühreife" und Angiomatose

Bei diesen als Ausdruck der Kompensationsfähigkeit aufzufassenden Plazentaveränderungen wurden dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Reife, interkalärer Ramifikationsdefekt und Angiomatose in abnehmender Häufigkeit gesehen. Diese Störungen wurden überwiegend bei Plazenten hypotropher Kinder angetroffen (15 von 33). Kompensatorische Angiomatose lag in sehr geringgradiger Ausprägung lediglich an Plazenten hypotropher Frühgeborener vor (2 von 20).

e) Chorangiomatose (= C)

Diese als pathologischer Kompensationsvorgang aufzufassende Plazentaveränderung fand sich am häufigsten an Plazenten hypotropher Frühgeborener (9 von 20) und Reifgeborener (4 von 13) und insgesamt bei hypotrophen Kindern doppelt so häufig wie an Plazenten eutropher (2 von 12) und hypertropher (1 von 6) Kinder (zusätzlich einmal in sehr geringgradiger Ausprägung).

2. Gewichtsabweichung der Plazenta

Bei 2/3 der Kinder mit fetaler Hypotrophie (23 von 33) waren die Plazenten deutlich untergewichtig, bei eutrophen Kindern nur in der Hälfte der Fälle (6 von 12). Hierbei lag das Gewicht le-

	n	hypotroph		eutroph		hypertroph	
		FG=20	RG=13	FG=8	RG=4	FG=3	RG=3
Zottenreifungs- arretierung	14	9	2	3			
Zottenreifungs- retardierung	++ + 13	1 2	3	3	2		2
Dissoziierte Zot- tenreifungsstörung							
Prävalenz d.Unreife	21	9	6	3	2	1	
Prävalenz der Reife	9	4	3	1		1	
Interkalarer Rami- fikationsdefekt	8	2	4	1		1	
Angiomatöse	2	2					
Chorangiomatose	17	9	4	1	1	(1)	1
Untergewicht >150 g	26	8	8		1		
100 -149 g		4	3	1(4)			1?
Diffuse chroni- sche Durchblu- tungsminderung	+++ ++ 18 +	3 1	9 2	1	1 1	1	1
Schwerer Implan- tationsschaden	15	6	6	2	1		
Mißbildungen	2	1	1				

Tab.13 Häufigkeit und Verteilung pathologischer Plazenta-
veränderungen bei perinatal verstorbenen Früh- und
Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung

() = geringgradig ausgeprägt

? = Untergewicht nicht gesichert

+++ = Ausprägungsgrade

diglich einer Plazenta, - die bei weiteren Untersuchungen be-
rücksichtigt wurde -, unter der 20. Perzentile der Plazenten
eutropher Neugeborener, zwei unmittelbar an der 20. Perzentile
nach KLOOS u. VOGEL (1974). Das Gewicht von drei Plazenten lag
trotz Abweichung von mehr als 100 g oberhalb der 20. Perzentile.
Während bei hypotrophen Kindern die Reifgeborenen (11 von

13) gegenüber den Frühgeborenen (12 von 20) überwogen, prävalierten umgekehrt bei eutrophen Kindern die Frühgeborenen (5 von 8) gegenüber den Reifgeborenen (1 von 4) mit Untergewicht der Plazenta.

Bei Zugrundelegung eines Untergewichts der Plazenta von mehr als 150 g abweichend von der Norm wiesen noch knapp die Hälfte der Plazenten hypotropher Frühgeborener (8 von 20) und ca. 2/3 der Plazenten hypotropher Reifgeborener (8 von 13) ein schweres Untergewicht dieses Organs auf. Unter den eutrophen Kindern war lediglich bei einem Reifgeborenen ein Plazentauntergewicht von mehr als 150 g festzustellen.

Bei hypertrophen Früh- und Reifgeborenen besaßen die Plazenten mit einer Ausnahme ein z.T. erhebliches Übergewicht (bis zu 870 g). Bei dem einzigen Untergewicht der Plazenta von 120 g fanden sich allerdings am Plazentarand ein 10 cm und ein 2 cm langer Riß, so daß Zweifel besteht, ob die Plazenta überhaupt vollständig zur Untersuchung vorlag. Das Geburtsgewicht des Kindes betrug in der 38. Woche 4730 g und lag damit über der 99. Perzentile (nach HOSEMAN, 1949). Bei der Mutter hatte eine Präeklampsie bestanden.

3. Chronische Durchblutungsstörungen

Makroskopisch nachweisbare großherdige chronische Infarkte fanden sich selten, lediglich an Plazenten hypotropher Reifgeborener (2). Dagegen waren morphologische Äquivalentbilder einer schweren chronischen Durchblutungsstörung an den Plazenten fast aller hypotropher Reifgeborener (11 von 13), seltener an Plazenten hypotropher Frühgeborener (4 von 20) nachweisbar. In geringerer Ausprägung ließen sich auch an Plazenten eutropher Kinder Zeichen einer diffusen chronischen Durchblutungsminde rung feststellen, und zwar ebenfalls häufiger bei Reifgeborenen (3 von 4) als bei Frühgeborenen (1 von 8). Das Vollbild einer diffusen chronischen Durchblutungsminde rung fand sich dagegen an Plazenten eutropher Reifgeborener nur einmal gegenüber dem sehr häufigen Befund bei hypotrophen Reifgeborenen (9 von 13).

Auch an Plazenten hypertropher Kinder waren chronische Durchblutungsstörungen nachweisbar, jedoch stets sehr gering ausgeprägt (2 von 6).

4. Sonstige pathologische Zustandsbilder an Plazenten

a) Implantationsschäden

Implantationsschäden sind Zeichen einer fehlerhaften Einnistung der Blastocyste und prädisponierender Faktor für Plazentationsstörungen (KLOOS u. VOGEL, 1974; FOSS u. VOGEL, 1972).

Schwere Implantationsstörungen mit velamentösem Nabelschnuran-satz, Plazenta membranacea partialis bzw. totalis, Plazenta adhaerens und Plazenta praevia fanden sich zur Hälfte bei Plazenten hypotropher Reifgeborener (6 von 13), seltener bei Plazenten hypotropher Frühgeborener (6 von 20) sowie eutropher Früh- (2 von 8) und Reifgeborener (1 von 4).

b) Mißbildungen

Nabelschnurarterien-Aplasie und hochgradige -Hypoplasie wurden lediglich bei Plazenten hypotropher Früh- und Reifgeborener gesehen (je 1 mal).

5. Häufigkeit und Verteilung isolierter und kombinierter Plazentaveränderungen (Tab.14)

Die große Häufigkeit pathologischer Plazentaveränderungen (Tab. 13) ließ erkennen, daß diese mehrfach kombiniert waren. Plazentationsstörungen - ohne Berücksichtigung kompensatorischer Plazentaveränderungen - lagen insgesamt 36 mal vor, am häufigsten bei Plazenten eutropher Kinder (11 von 12), seltener bei Plazenten hypotropher (22 von 33) und hypertropher (3 von 6) Kinder. Kombinierte Plazentationsstörungen von Zottenreifungs-arretierung (=A), Zottenreifungsretardierung (=R) und Chorangiomatose (=C) lagen in den Kombinationen AR, AC, RC und ARC zu 1/4 an Plazenten hypotropher, zu 1/4 an Plazenten eutropher, ferner

zu 1/6 hypertropher Kinder vor (Tab.14, 1.Abschnitt).

Zur Hälfte waren Plazentationsstörungen isoliert aufgetreten (19 von 36), und zwar überwiegend bei eutrophen Kindern (8 von 11) und hypertrophen Kindern (2 von 3), wesentlich seltener dagegen bei hypotrophen Kindern (9 von 22). Bei den übrigen Plazenten hypotropher Kinder mit Plazentationsstörungen (13 von 22) waren die Plazentationsstörungen mit Untergewicht und/oder diffuser chronischer Durchblutungsminde- rung kombiniert (Tab.14, 2.Abschnitt).

Die Kombination Plazentationsstörung und Untergewicht der Plazenta (E. 1.u.2., PUp in Tab.14) war am häufigsten bei Plazenten hypotropher Kinder zu beobachten (12), selten bei Plazenten eutropher Kinder (2). Die Kombination Plazentationsstörung und diffuse chronische Durchblutungsminde- rung (E. 1.u.3., PD in Tab.14) wurde in abnehmender Häufigkeit bei Plazenten hypotropher (7) und eutropher (2) sowie hypertropher Kinder (1) gesehen. Bei der Plazenta des hypertrophen Kindes war die Durchblutungsminde- rung nur geringgradig ausgeprägt. Die Kombination Untergewicht der Plazenta und diffuse chronische Durchblutungsminde- rung (E. 2.u.3., UpD in Tab.14) wurde am häufigsten bei Plazenten hypotropher Reifgeborener (10) angetroffen, seltener bei Plazenten hypotropher Frühgeborener (4) und eutropher Reifgeborener (1). Die Kombination aller drei pathogenetisch relevanter Plazentaveränderungen (E. 1.,2.u.3., PUpD in Tab.14) lag bei 6 von 33 Plazenten hypotropher und nur einer von 12 Plazenten eutropher Kinder vor (Tab.14, 2.Abschnitt).

Während isolierte Plazentaveränderungen überwiegend bei Plazenten eutropher (9 von 12), ferner hypertropher Kinder (3 von 6, 2 mal keine Störung) anzutreffen waren, wurden Kombinationen von zwei und drei pathologischen Plazentaveränderungen überwiegend bei Plazenten hypotropher Kinder beobachtet (21 von 33), selten bei Plazenten eutropher (3 von 12) und hypertropher Kinder (1 von 6). Es prävalierten in jeder Gewichtsgruppe die Reifgeborenen, und zwar bei den hypotrophen 12 von

	hypotroph			eutroph		hypertroph	
S	FG=20	RG=13		FG=8	RG=4	FG=3	RG=3
Plazentationsstörungen							
A	4	3		1			
R	6	1	2	1	1		1
C	8	4	3			(1)	
Zu	6	1		(3	2)		
Zu(kombiniert mit A,R od. C)		8	6			1	
AR	3	1	1	1			
AC	5	4	1				
RC	2				1		1
ARC	2	1		1			
	36	15	7	7	4	1	2
P	19	8	1	6	2	1	1
Up	3	3					
D	2			1		(1)	
PUp	7	5	1	1			
PD	3		1		1		1
UpD	8	2	6				
PUpD	7	2	4		1+		
isolierte Störungen	24	11	1	7	2	2	1
2er Kombination	18	7	8	1	1		1
3er Kombination	7	2	4		1		
keine Störung	2					1	1
	51	20	13	8	4	3	3

Tab.14 Häufigkeit und Verteilung isolierter und kombinierter Plazentaveränderungen bei perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung

- A = Zottenreifungsarretierung
- R = Zottenreifungsretardierung
- C = Chorangiomatose
- Zu = Dissoziierte Reifungsstörung mit Prävalenz der Unreife
- P = Plazentationsstörung
- Up = Untergewicht der Plazenta
- D = Diffuse chronische Durchblutungs-minderung
- () = geringgradige Ausprägung
- + = Geburtsgewicht .P 25

13, bei den eutrophen 2 von 4 und bei den hypertrophen 1 von 3 (Tab.14, 3.Abschnitt).

Wurden ausschließlich Plazentaveränderungen in mittelgradiger und starker Ausprägung berücksichtigt (Tab.15), war die Anzahl kombinierter Störungen bei Plazenten hypotropher Kinder unverändert. Lediglich bei einem eutrophen Reifgeborenen, dessen Geburtsgewicht unmittelbar an der 25. Perzentile lag, konnten kombinierte Störungen an der Plazenta - jedoch bei keinem hypertrophen Kind - nachgewiesen werden (vgl. Tab.14 und 15).

	hypotroph FG=20 RG=13		eutroph FG=8 RG=4		hypertroph FG=3 RG=3	
P	8	1	3		1	
Up	3		1			
D			1	1		
PUp	5	1				
PD		1				
UpD	2	6				
PUpD	2	4		1+		

Tab.15 Häufigkeit isolierter und kombinierter mittelgradig und stark ausgeprägter Plazentaveränderungen bei perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung
+ = Geburtsgewicht an der 25. Perzentile
Abkürzungen vgl. Tab.14 S.48

6. Häufigkeitsvergleich von Plazentaveränderungen bei fetaler Hypotrophie (Tab.16)

Der Häufigkeitsvergleich von Plazentaveränderungen bei fetaler Hypotrophie zwischen unserem Material und einem größeren Kontingent ergab: Zottenreifungsarretierung und Chorangiomasose wurden in unserem Material etwa viermal häufiger, schwerer Implantationsschaden dreimal häufiger, dissoziierte Zottenrei-

fungsstörung mit Prävalenz unreifer Zottenstrukturen und diffuse chronische Durchblutungs-minderung etwa doppelt so häufig gefunden. Untergewicht der Plazenta war dagegen gering seltener festzustellen (ca. 70 gegenüber 80 %). Die übrigen Plazentaveränderungen wurden in etwa gleicher Häufigkeit wie im Vergleichskontingent (KLOOS u. VOGEL, S.120, 121) gefunden.

	n=128	%	n=33	%
Zottenreifungsarretierung	11	8,6	11	33
Zottenreifungsretardierung	24	18,7	6	18
Dissoziierte Zottenreifungs- störung mit Prävalenz der Unreife	29	23,0	15	46
mit Prävalenz der Reife	20	15,6	7	21
Chorangiomatose	13	10,1	13	39
Untergewicht		80,0	23	69
Diffuse chronische Durch- blutungs-minderung	26	20,3	15	45
schwerer Implantations- schaden	20+	15,6+	14	42

Tab.16 Häufigkeitsvergleich von Plazentaveränderungen bei
Neugeborenen mit fetaler Hypotrophie

+ Um unsere Zahlen mit denen von KLOOS und VOGEL (1974, S.120, Tab.24) vergleichen zu können, wurden die Zahlen der von uns erfaßten schweren Implantationsschäden nach Angaben der Autoren errechnet.

Die Plazentagewichtsabweichung von 100 g von Normgewichten eutropher Kinder entspricht nicht immer der von KLOOS und VOGEL (1974, S.89, Tab.15) angegebenen 20. Perzentile. Die 23 als untergewichtig angegebenen Plazenten hypotropher Kinder lagen jedoch alle unter der 20. Perzentile eutropher bzw. unter der 80. Perzentile der Plazenten hypotropher Kinder. Das Gewicht von 7 Plazenten lag sogar unter der 20. Perzentile der Plazentagewichte hypotropher Neugeborener (vgl. KLOOS u. VOGEL, 1974, S.119, Tab.23).

F. Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen in mittelgradiger und starker Ausprägung und pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen

1. Häufigkeitsvergleich pathogenetisch relevanter Plazentaveränderungen bei den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen (Tab.17)

Im folgenden wurde ein Vergleichsfaktor ermittelt, der angibt, wieviel mal häufiger eine bestimmte Plazentaveränderung bei einer bestimmten Hirnentwicklungsstörung nachweisbar war, als daß diese Plazentaveränderung ohne die betreffende Hirnentwicklungsstörung vorlag.

Bei Hirnuntergewicht wurden Untergewicht der Plazenta 1,8 mal, Reifungsdissoziation mit Prävalenz der Unreife 1,6 mal, diffuse chronische Durchblutungsminde- rung 1,5 mal und Chorangiomasose 1,4 mal häufiger nachgewiesen.

Bei innerer Heterotopie des Großhirns lagen an den zugehörigen Plazenten Zottenreifungsarretierung 2,5 mal, Zottenreifungsretardierung 2,7 mal und Untergewicht der Plazenta 1,6 mal häufiger vor.

Bei äußerer Heterotopie des Großhirns ließen sich an den zugehörigen Plazenten Zottenreifungsarretierung 1,8 mal, Zottenreifungsretardierung 1,5 mal und diffuse chronische Durchblutungsminde- rung 2,2 mal häufiger nachweisen. Diffuse chronische Durchblutungsminde- rung der Plazenta wurde bei innerer Heterotopie des Kleinhirns 2,0 mal und bei äußerer Heterotopie des Kleinhirns 3,5 mal häufiger angetroffen. Bei letzterer Entwicklungsstörung war außerdem Chorangiomasose 1,5 mal häufiger zu beobachten.

Während bei Strukturunreife des Großhirns Zottenreifungsarretierung 1,8 mal, Chorangiomasose 1,7 mal und Untergewicht der Plazenta 1,4 mal häufiger gesehen wurden, stand bei Strukturunreife des Kleinhirns Zottenreifungsarretierung der Plazenta im Vordergrund (2,1 mal häufiger).

<u>Großhirn</u>				<u>Kleinhirn</u>		
Hirnnuntergewicht	n=26	F	Ø=25			
A n=14	8	1,3	6			
R n=13	6	0,8	7			
C n=17	10	1,4	7			
Zu n=21	13	1,6	8			
Up n=26	17	1,8	9			
D n=18	11	1,5	7			
innere Heterotopie	n= 5	F	Ø=45	n=14	F	Ø=35
A	3	2,5	11	2	0,4	12
R	3	2,7	10	3	0,8	10
C	2	1,2	15	4	0,8	13
Zu	1	0,5	20	5	0,8	16
Up	4	1,6	22	8	1,1	18
D	2	1,1	16	8	2,0	10
äußere Heterotopie	n=18	F	Ø=32	n=21	F	Ø=28
A	7	1,8	7	5	0,7	9
R	6	1,5	7	5	0,8	8
C	5	0,7	12	9	1,5	8
Zu	6	0,7	15	8	0,8	13
Up	11	1,3	15	13	1,3	13
D	10	2,2	8	13	3,5	5
Strukturunreife	n=12	F	Ø=38	n=16	F	Ø=33
A	5	1,8	9	7	2,1	7
R	3	1,0	10	4	0,9	9
C	6	1,7	11	4	0,6	13
Zu	5	1,0	16	8	1,3	13
Up	8	1,4	18	9	1,1	17
D	3	0,6	15	6	1,0	12
Ganglienzelldifferenzierungshemmung	n= 6	F	Ø=44	n=12	F	Ø=37
A	3	2,0	11	5	1,7	9
R	2	1,3	11	2	0,6	11
C	4	2,3	13	4	1,0	13
Zu	1	0,4	20	5	1,0	16
Up	2	0,6	24	6	0,9	20
D	-			3	0,6	15
Gyrusminderwuchs	n=28	F	Ø=22	n=26	F	Ø=23
A	10	2,0	4	12	5,3	2
R	7	0,9	6	5	0,6	8
C	10	1,1	7	8	0,8	9
Zu	13	1,3	8	12	1,2	9
Up	17	1,5	9	15	1,2	11
D	11	1,2	7	8	0,7	10

Tab.17 Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen in mittelgradiger und starker Ausprägung und pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen

Abkürzungen vgl. Tab.14 S.48

Bei Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung des Großhirns waren an den zugehörigen Plazenten Chorangiomasen 2,3 mal und Zottenreifungsarretierung 2,0 mal, bei Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung des Kleinhirns dagegen einzig Zottenreifungsarretierung 1,7 mal häufiger anzutreffen.

Während bei Gyrusminderwuchs des Kleinhirns eine Zottenreifungsarretierung der Plazenta 5,3 mal häufiger vorlag, war dies bei Gyrusminderwuchs des Großhirns nur zweimal häufiger der Fall, daneben spielte Untergewicht der Plazenta 1,5 mal häufiger eine Rolle.

Aus Tab. 17 geht hervor, daß bei den meisten Hirnentwicklungsstörungen an den zugehörigen Plazenten Reifungsstörungen im Vordergrund standen, insbesondere Zottenreifungsarretierung. Dieser Befund war keineswegs auf Grund der Häufigkeit der einzelnen Plazentaveränderungen zu erwarten: Zottenreifungsarretierung wurde insgesamt 14 mal, demgegenüber Untergewicht der Plazenta 26 mal beobachtet (Tab. 17 links oben). Bei Hirnuntergewicht war ein Untergewicht der Plazenta am häufigsten zu verzeichnen, bei äußerer Großhirnheterotopie sowie innerer und äußerer Kleinhirnheterotopie diffuse chronische Durchblutungsminde- rung.

2. Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen und Plazentaveränderungen (Tab.18)

Im folgenden wurde eine Gliederung nach terminationskritischen Gesichtspunkten vorgenommen, d.h. nach den Manifestationszeiten von Plazentationsstörungen (I. und II. Trimenon), Untergewicht der Plazenta (IV. bzw. V. Monat) und diffuser chronischer Durchblutungsminde- rung. Hiermit waren die Fragen zu beantworten: Wie häufig lagen bei den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen an den zugehörigen Plazenten Plazentationsstörungen, wie häufig ausschließlich Untergewicht oder chronische Durchblutungsstörungen und wie häufig insgesamt Untergewicht und chronische Durchblutungsstörungen (neben Plazentationsstörungen -z.T.-) vor.

Bei Hirnuntergewicht lag zu etwa 3/4 an der Plazenta eine Rei-

Großhirn

Kleinhirn

Hirnnutergewicht	n = 26	n = 9+
P n=36	20	7
Up n=26	6 (11)	2 (8)
D n=18	(11)	(6)
innere Heterotopie	n = 5	n = 14
P	5	9
Up	(4)	4 (8)
D	(2)	1 (8)
äußere Heterotopie	n = 18	n = 21
P	13	13
Up	5 (11)	6 (13)
D	(11)	2 (13)
Strukturunreife	n = 12	n = 16
P	9	12
Up	3 (8)	4 (9)
D	(3)	(6)
Ganglienzelldiff.hemm.	n = 6	n = 12
P	6	9
Up	(2)	3 (6)
D		(3)
Gyrusminderwuchs	n = 28	n = 26
P	22	18
Up	5 (17)	8 (15)
D	1 (11)	(8)

Tab.18 Korrelationen zwischen Hirnentwicklungsstörungen und pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen

+ = Hirnnutergewicht von 100 g und mehr

() = Gesamthäufigkeit der Plazentaveränderung, z.T. kombiniert mit Plazentationsstörungen (P) bzw. Untergewicht der Plazenta (Up)

D = Diffuse chronische Durchblutungsminde rung

fungsstörung, zu etwa $1/4$ Plazentauntergewicht vor. Plazentauntergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung waren daneben häufig mit einer Reifungsstörung kombiniert.

Bei innerer Heterotopie des Großhirns lagen in allen 5 Fällen an der Plazenta ausgeprägte Plazentationsstörungen vor. Untergewicht (4) und diffuse chronische Durchblutungs-minderung (2) waren hinzugetreten.

Bei innerer Heterotopie des Kleinhirns sowie bei äußerer Heterotopie des Groß- und Kleinhirns waren jeweils an der Plazenta zu $2/3$ Reifungsstörungen, zu etwa $1/3$ Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung nachweisbar, die je etwa zur Hälfte gleichzeitig mit Plazentationsstörungen angetroffen wurden.

Bei Strukturunreife sowohl des Groß- als auch des Kleinhirns lagen an den Plazenten zu $3/4$ Plazentationsstörungen, zu $1/4$ Untergewicht vor. Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung der Plazenta waren bei Strukturunreife des Kleinhirns insgesamt häufiger anzutreffen.

Bei Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung des Großhirns waren stets Reifungsstörungen an den Plazenten nachweisbar, dagegen bei der entsprechenden Störung des Kleinhirns außer Reifungsstörungen zu $1/4$ Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung.

Bei Gyrusminderwuchs des Großhirns ließen sich an den zugehörigen Plazenten außer Reifungsstörungen zu etwa $1/5$ Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung feststellen, bei der entsprechenden Störung des Kleinhirns sogar zu etwa $1/3$.

Mit Ausnahme von Gyrusminderwuchs waren bei Entwicklungsstörungen des Kleinhirns an den zugehörigen Plazenten Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung häufiger nachzuweisen als bei Entwicklungsstörungen des Großhirns.

Bei den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen - mit Ausnahme von innerer Heterotopie und Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung des Großhirns - waren also außer Plazentationsstörungen zu einem kleineren Anteil an den zugehörigen Plazenten Untergewicht ohne Plazentationsstörungen nachweisbar. Diffuse chronische Durchblutungsminderung - meist mit Untergewicht der Plazenta kombiniert - war zwar ein häufiger Befund, jedoch selten die einzige nachweisbare pathogenetisch relevante Plazentaveränderung: einmal bei innerer sowie zweimal bei äußerer Heterotopie des Kleinhirns und einmal bei Gyrusminderwuchs des Großhirns.

3. Pathologische Plazentaveränderungen und Hirnentwicklungsstörungen ohne Zusammenhang (Tab.19)

a) Häufigkeit von pathologischen Plazentaveränderungen ohne wesentliche Hirnentwicklungsstörungen

Bei fünf perinatal verstorbenen Neugeborenen (je 2 eutrophen Früh- und Reifgeborenen und 1 hypertrophen Reifgeborenen) war trotz der nachweisbaren pathologischen Veränderungen an den Plazenten keine wesentliche Beeinträchtigung der Hirnentwicklung aufgetreten. An drei Plazenten waren eine Zottenreifungsretardierung, an einer Plazenta eine Reifungsdissoziation mit Prävalenz der Unreife und eine diffuse chronische Durchblutungsminderung, an einer weiteren Plazenta sogar Zottenreifungsarretierung und -retardierung und Chorangiomatose kombiniert aufgetreten. An den zugehörigen Gehirnen waren lediglich einmal eine gering ausgeprägte Migrationshemmung des Großhirns, zweimal isolierte Heterotopien des Kleinhirns und einmal gering ausgeprägte Strukturunreife und Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung des Kleinhirns nachweisbar, ferner einmal eine Sonderform der Strukturunreife.

b) Häufigkeit von Hirnentwicklungsstörungen ohne pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen

Bei zwei hypertrophen Frühgeborenen waren eine geringgradig

ausgeprägte Migrationshemmung des Groß- und Kleinhirns, an den zugehörigen Plazenten einmal eine sehr geringgradig ausgeprägte chronische Durchblutungsstörung nachweisbar. Bei einem hypertrophen Reifgeborenen waren eine isolierte Kleinhirn-Heterotopie und leichte Strukturunreife des Kleinhirns, jedoch keine pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen anzutreffen.

	Fetal- Entwicklung	Gestations- wochen	Plazenta- veränderungen	Großhirn	Kleinhirn
a)	eutroph	28	ARC	(M)	Ø
	eutroph	30	R	Ø	(S,H)
	eutroph	40	ZuD	Ø	(M)
	eutroph	40	R	Ø	(M)
	hypertroph	38	R	Ø	(S+)
b)	hypertroph	36	(D)	(M)	(M)
	hypertroph	37	Ø	(M)	(M)
	hypertroph	40	Ø	Ø	(M,S)

Tab.19 Pathologische Plazentaveränderungen und Hirnentwicklungsstörungen ohne Zusammenhang

+ = Sonderform

Abkürzungen vgl. Tab.10, S.37 und Tab.14, S.48

4. Unterschiedliche Ausprägung von Entwicklungsstörungen des Groß- und Kleinhirns und Plazentaveränderungen (Tab.20)

Der Vergleich der Entwicklungsstörungen zusammengehöriger Groß- und Kleinhirnanteile ergab, daß die einzelnen Störungen bei gleichen Gehirnen an Groß- und Kleinhirnrinde unterschiedlich ausgeprägt waren. Daher wurde eine grobe Unterteilung der Entwicklungsstörungen der Einzel-Gehirne vorgenommen:

- an Groß- und Kleinhirn etwa gleichermaßen ausgeprägt;
- am Großhirn stärker ausgeprägt;
- am Kleinhirn stärker ausgeprägt.

Die Entwicklungsstörungen waren ca. zur Hälfte an Groß- und Kleinhirn etwa gleichermaßen ausgeprägt, ca. zu 2/6 am Kleinhirn und ca. zu 1/6 am Großhirn stärker ausgeprägt.

- a) Unterschiedliche Ausprägung in Abhängigkeit von sich früher bzw. später manifestierenden pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen

Die sich früher manifestierenden Plazentationsstörungen waren relativ am häufigsten bei der Gruppe der am Großhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen (6 von 7), seltener bei der Gruppe der etwa gleichermaßen ausgeprägten Entwicklungsstörungen des Groß- und Kleinhirns (16 von 23) und noch seltener bei der Gruppe der am Kleinhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen (11 von 18) nachweisbar. Die sich später manifestierenden pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen - Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung - waren relativ am häufigsten in der Gruppe der am Kleinhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen vertreten (6 von 18), am seltensten in der Gruppe der am Großhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen (1 von 7).

- b) Kompensatorische Plazentaveränderungen

Diese Plazentaveränderungen - "partielle Frühreife" und Angiomatose (s.S.18 u.43) - waren, bezogen auf die Anzahl innerhalb der Gruppe, etwa gleich häufig bei der mit am Großhirn wie der mit am Kleinhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen (3 von 7 und 7 von 18), seltener bei der Gruppe der etwa gleichermaßen ausgeprägten Entwicklungsstörungen (6 von 23). Gleichzeitig mit diesen Kompensationsmechanismen lagen stets schwere teils kombinierte Plazentationsstörungen oder Untergewicht bzw. schwere diffuse chronische Durchblutungs-minderung der Plazenta vor. Das Verhältnis von Untergewicht bzw. diffuser chronischer Durchblutungs-minderung zu Plazentationsstörungen war in den einzelnen Gruppen allerdings unterschiedlich:

- Großhirn stärker betroffen: 1 zu 2,
- Großhirn und Kleinhirn gleich betroffen: 4 zu 2,
- Kleinhirn stärker betroffen: 5 zu 2.

Entwicklungsstörungen		gleich	Großhirn mehr	Kleinhirn mehr
verglichene Gehirne	n=48	23	7	18
a) pathogene- tisch rele- vante Pla- zentaverän- derungen				
früher	P=33	16	6	11
später	Up/D=13	6	1	6
keine	2	1		1
b) kompensato- rische Pla- zentaverän- derungen	n=16	6	3	7
kombiniert mit:				
schwere	P	2	2	2
schwere	Up/D	4	1	5

Tab.20 Unterschiedliche Ausprägung von Entwicklungsstörungen des Groß- und Kleinhirns und Plazentaveränderungen

P = Plazentationsstörungen

Up = Untergewicht der Plazenta

D = Diffuse chronische Durchblutungsminde-
rung

G. Sozial- und Schwangerenanamnese der Mütter (Tab.21)

Anamnestische Angaben waren von 18 Müttern hypotropher und 7 Müttern eutropher Frühgeborener - abweichend von der Zahl der Kinder - zu verwerten. Bei den Müttern hypotropher Frühgeborener war ein Zwillingsspaar in die Untersuchung einbezogen, von einer Mutter lagen keinerlei Angaben vor, da sie mangels Interesse am Kind die Klinik sofort nach der Geburt verlassen und Angaben verweigert hatte. Bei den Müttern eutropher Frühgeborener war ebenfalls ein Zwillingsspaar in die Untersuchung einbezogen, bei weiteren zwei Zwillingen jeweils nur eines. Insgesamt waren also Angaben von 48 Müttern von 51 Kindern zu verwerten.

1. Alter

Die Mütter hypotropher Frühgeborener waren fast zur Hälfte 21 Jahre alt und jünger (8 von 18, davon 3 jünger als 18, 1 im Alter von 15 Jahren). Drei Mütter waren älter als 30 Jahre. Die Mütter hypotropher Reifgeborener wiesen ebenfalls etwa zur Hälfte eine Altersabweichung auf (1 im Alter von 19, 5 älter als 30 Jahre), so daß insgesamt mehr als die Hälfte der Mütter hypotropher Kinder (17 von 31) Altersgruppen zuzuordnen waren, die vom optimalen gebärfähigen Alter abweichen.

Die Mütter eutropher Früh- und Reifgeborener gehörten ebenfalls zu mehr als der Hälfte einer nicht optimalen Altersgruppe an (6 von 11). Unter den Müttern eutropher Frühgeborener waren eine 17, eine 19, eine 30 und zwei 41 Jahre alt, unter den Müttern eutropher Reifgeborener eine 30jährige.

Unter den Müttern hypertropher Frühgeborener waren eine 20, eine 39, unter den Müttern hypertropher Reifgeborener eine 32 Jahre alt, so daß diese Mütter ebenfalls zur Hälfte einer nicht optimalen Altersgruppe angehörten (3 von 6).

	1. n=18	2. n=13	3. N=7	4. n=4	5. n=3	6. n=3
Alter						
18 Jahre u. jünger	3		1			
21 " " "	8	1	2		1	
30 " " älter	3	5	3	1	1	1
Parität						
I	11	3	4	2	2	
II	3	6	1			1
III	2	2	1	2		1
IV+V	2	1	1			1
VI		1			1	
junge Multiparae	4	2				
rasche Geburtenfolge		1			1	
mangelnde Schwangeren- fürsorge	12	3	2	1	2	2
Sozialstatus						
unverheiratet	5	3	2			1
Gastarbeiterin	6	2	2		1	2
Komplikationen						
EPH-Gestose	1+	3+++				
monosymptomatische Formen	1		2+	1(+)	1	1
Pyelonephritis	2+				1	
Diabetes mellitus					2	1
Abortus imminens			1			
Cervixinsuffizienz	1	1+				
größere Blutung	3		2			

Tab.21 Sozial- und Schwangerenanamnese der Mütter perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen mit unterschiedlicher Fetalentwicklung, entsprechend der Materialgliederung (S.12, 1.-6.)

+ Chronische Durchblutungsstörungen bei Schwangerschaftskomplikationen (jedes + entspricht einem Fall)

2. Parität

Die Mütter hypotropher Frühgeborener waren zu ca. $\frac{2}{3}$ Primiparae (11 von 18), die Mütter hypotropher Reifgeborener dagegen nur zu $\frac{1}{4}$ (3 von 13). Die Mütter eutropher Früh- und Reifgeborener waren je etwa zur Hälfte Primiparae (6 von 11). Unter den Müttern hypertropher Kinder befanden sich dagegen nur zu $\frac{1}{3}$ Primiparae (2 von 6), und zwar ausschließlich unter Müttern von Frühgeborenen.

Die Mütter hypotropher Kinder hatten zu etwa $\frac{1}{8}$, die Mütter eutropher Kinder nur zu $\frac{1}{11}$, die Mütter hypertropher Kinder sogar zu $\frac{1}{3}$ mehr als drei Kinder.

Junge Multiparae - Mütter, die mit 23 Jahren bereits drei bzw. mit 22 Jahren und jünger bereits zwei Kinder hatten -, fanden sich bei ca. $\frac{1}{5}$ der Mütter hypotropher Kinder (6 von 31), nicht dagegen bei Müttern eutropher und hypertropher Kinder.

Rasch aufeinanderfolgende Geburten hatten bei je einer Mutter eines hypotrophen Reifgeborenen sowie eines hypertrophen Frühgeborenen stattgefunden.

3. Mangelnde Schwangerenfürsorge

Dieser Gruppe (s. Abschnitt III. O., S. 19, 20) mußten $\frac{2}{3}$ der Mütter hypotropher Frühgeborener (12 von 18), ca. $\frac{1}{4}$ der Mütter hypotropher Reifgeborener (3 von 13), ebenfalls ca. $\frac{1}{4}$ der Mütter eutropher Früh- (2 von 7) und Reifgeborener (1 von 4) und jeweils $\frac{2}{3}$ der Mütter hypertropher Früh- und Reifgeborener zugeordnet werden.

4. Sozialstatus

Unverheiratet waren ca. $\frac{1}{4}$ der Mütter hypotropher (8 von 31), je ca. $\frac{1}{6}$ der Mütter eutropher (2 von 11) und $\frac{1}{6}$ der Mütter

hypertropher (1 von 6) Kinder.

Ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Mütter waren Gastarbeiterinnen aus der Türkei, aus Jugoslawien, Italien und anderen Ländern, und zwar $\frac{1}{4}$ der Mütter hypotropher Kinder (8 von 31), $\frac{1}{6}$ der Mütter eutropher Kinder (2 von 11) und $\frac{1}{2}$ der Mütter hypertropher Kinder.

5. Schwangerschaftskomplikationen

a) Gestose und Pyelonephritis

Eine EPH-Gestose war lediglich bei Müttern hypotropher Frühgeborener (1 von 18) und hypotropher Reifgeborener (3 von 13) aufgetreten. Monosymptomatische Formen der Gestose waren ferner bei Müttern hypotropher Frühgeborener (1), eutropher Frühgeborener (2), eutropher Reifgeborener (1) sowie hypertropher Früh- und Reifgeborener (je 1) aufgetreten.

Ferner war eine Pyelonephritis bei Müttern hypotropher Frühgeborener (2) und hypertropher Frühgeborener (1) während der Schwangerschaft aufgetreten.

b) Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Diabetes mellitus war dreimal erst kurz vor oder nach der Geburt der Kinder gestellt worden, wobei es sich in allen Fällen um Mütter hypertropher Kinder handelte.

c) Abortus imminens, Zervixinsuffizienz, Blutung

Eine Mutter eines eutrophen Frühgeborenen war in der Mitte der Schwangerschaft wegen eines drohenden Aborts im Krankenhaus behandelt worden.

Bei je 1 Mutter eines hypotrophen Früh- und Reifgeborenen war wegen einer Zervixinsuffizienz eine Cerclage durchgeführt worden.

Bei drei Müttern hypotropher Frühgeborener und bei zwei Müttern eutropher Frühgeborener war in der Mitte der Schwangerschaft eine größere Blutung aus dem Uterus aufgetreten.

d) Chronische Durchblutungsstörungen der Plazenta bei Schwangerschaftskomplikationen

Bei allen EPH-Gestosen der Mütter hypotropher Kinder waren an der Plazenta schwere chronische Durchblutungsstörungen nachweisbar (4, Tab.21), bei den monosymptomatischen Formen der Gestose nur an der Plazenta der Mutter eines eutrophen Frühgeborenen. Bei einer Mutter hypotropher frühgeborener Zwillinge mit einer Pyelonephritis während der Schwangerschaft waren ebenfalls schwere chronische Durchblutungsstörungen an der Plazenta nachweisbar. Ferner wurde eine schwere chronische Durchblutungs-minderung an der Plazenta einer Mutter eines hypotrophen Reifgeborenen festgestellt, bei der wegen einer Zervixinsuffizienz eine Cerclage vorgenommen worden war, nicht dagegen an den Plazenten von Müttern, bei denen während der Schwangerschaft ein Abortus imminens aufgetreten war oder eine größere uterine Blutung stattgefunden hatte.

6. Korrelationen zwischen mütterlichen Faktoren, unterschiedlicher Fetalentwicklung, pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen und schweren Hirnentwicklungsstörungen (Tab.22)

Im folgenden wurde geprüft, wie häufig bei den einzelnen anamnestisch ermittelten mütterlichen Faktoren jeweils eine unterschiedliche Fetalentwicklung, pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen sowie stärker ausgeprägte Hirnentwicklungsstörungen nachweisbar waren. Hierbei wurden die Mütter von Mehrlingsgeborenen einfach gezählt.

Die mütterlichen Faktoren waren häufig kombiniert (durchschnittlich 2 bis 3), wie z.B. jugendliches Alter und Primipa-

rität, jugendliches Alter und ledig, häufig auch mangelnde Schwangerenfürsorge und jugendliches Alter bzw. der Sozialstatus "Gastarbeiterin". Eine Mutter eines hypotrophen Zwillingspaares war 18 Jahre alt, unverheiratet, lebte unter extrem ungünstigen sozioökonomischen Bedingungen, war Primipara und erkrankte während der Schwangerschaft an einer Pyelonephritis. Dagegen war keine der zahlreich vertretenen Gastarbeiterinnen (13 von 48) ledig und nur eine im Alter von 16 Jahren, ferner zwei im Alter von 20 und 21 Jahren.

Die Angaben in Tabelle 22 lassen erkennen, welche Rolle die einzelnen mütterlichen Faktoren im vorliegenden Material für die perinatale Sterblichkeit spielen, insbesondere Primiparität (22 von 48), mangelnde Schwangerenfürsorge (22), der Sozialstatus "Gastarbeiterin" (13), jugendliches Alter (12) und Unverheiratet-Sein (11). Ferner läßt sich die Bedeutung mütterlicher Faktoren für die unterschiedliche Fetalentwicklung ablesen: jugendliches Alter (9) und Unverheiratet-Sein (8) wurde bei Müttern hypotropher Kinder deutlich häufiger angetroffen als in den anderen Kontingenten, junge Multiparität (6) und EPH-Gestose (4) lagen ausschließlich bei Müttern hypotropher Kinder vor.

Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen waren stets bei EPH-Gestose, meist bei Unverheirateten (10 von 11) und junger Multiparität (5 von 6) und häufig bei jungen Müttern (9 von 12) nachweisbar. Demgegenüber traten pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen bei den übrigen Schwangerschaftskomplikationen (5 von 8), bei Primiparität (14 von 22) und bei mangelnder Schwangerenfürsorge (13 von 22) zurück.

Auffallendster Befund war, daß stärker ausgeprägte Hirnentwicklungsstörungen - bezogen auf die mütterlichen Faktoren - am häufigsten bei Unverheirateten zu konstatieren waren (9 von 11). Nach abnehmender Häufigkeit geordnet folgen EPH-Gestose (3 von 4), jugendliches Alter (8 von 12), jugendliche Multiparität (4 von 6), Pyelonephritis (2 von 3), Primiparität (13 von 22), mangelnde Schwangerenfürsorge (12 von 22), Gastarbeiterinnen

(6 von 13) und die übrigen Schwangerschaftskomplikationen (3 von 8). Außerdem wurde hier nochmals deutlich, daß pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen meist stärker ausgeprägten Hirnentwicklungsstörungen zuzuordnen waren.

Anamnestiche mütterliche Faktoren	hypotroph n=31+,0	eutroph n=11+	hypertroph n=6	Summe	pathogen. relevante Plazenta-veränderg.	schwere Hirnentwicklg.-störung
21 Jahre u. jünger	9	2	1	12	9	8
1.-Parität	14	6	2	22	14	13
1.-Parität ab 30 J. bzw. Multiparität über 35 J.	4	3	1	8	5	3
junge Multiparität	6			6	5	4
mangelnde Schwangerenfürsorge	15	3	4	22	13	12
unverheiratet	8	2	1	11	10	9
Gastarbeiterin	8	2	3	13	9	6
EPH-Gestose	4			4	4	3
Pyelonephritis	2		1	3	2	2
Diabetes mellitus			3	3		
Abortus imm., Zervixinsuff., Blutung	5	3		8	5	3

Tab.22 Korrelationen zwischen mütterlichen Faktoren, unterschiedlicher Fetalentwicklung, pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen und schweren Hirnentwicklungsstörungen

+ = je ein Zwillingspaar

o = einmal keine anamnestischen Angaben

V. Diskussion

A. Hirnwachstum und Körperwachstum

Aufgrund vorliegender Untersuchungen an perinatal verstorbenen Kindern läßt sich sagen, daß in der Fetalperiode Hirnwachstum und Körperwachstum direkt korrelieren: Mit zunehmendem Alter und entsprechender Zunahme des Körpergewichtes steigt das Hirngewicht proportional an (Abb.1, S.22). Die Hirnwachstumskurve hat einen annähernd s-förmigen Verlauf: nach kontinuierlichem Anstieg folgt ein stärkerer Anstieg im IX. Monat - nach DOBBING (1971) durch Wachstumsspurst des Kleinhirns und durch Gliaproliferation bedingt -. Um den Geburtstermin flacht sich die Kurve ab, d.h., es tritt vorübergehend nahezu ein Wachstumsstillstand des Gehirns auf.

Zu berücksichtigen ist, daß bereits unter orthologischen Wachstumsbedingungen Hirngewichtsabweichungen bis um 20 % - verglichen mit den Hirngewichtsangaben von POTTER (1961) - auftreten (vgl. auch die Hirngewichtsangaben von KLOOS u. VOGEL, 1974, Tab.27, S.131).

Die Hirngewichte perinatal verstorbener eutropher Kinder streuten innerhalb der 20 %-Abweichung, mit Ausnahme eines eutrophen Frühgeborenen der 29. Gestationswoche mit einer Beeinträchtigung des Hirnwachstums um 30 %.

In Abhängigkeit von Abweichungen des Körpergewichtes sind vermehrt Abweichungen des Hirngewichtes nachweisbar: Hirnübergewicht wurde jeweils bei zwei hypertrophen Kindern angetroffen, deren Körpergewichte über der 99. Perzentile lagen. Weitere vier hypertrophe Kinder, davon zwei mit Körpergewichten über der 99. Perzentile, wiesen dagegen je ein altersentsprechendes Hirngewicht auf. - Hirnuntergewicht wurde, mit einer bereits erwähnten Ausnahme, lediglich bei hypotrophen Kindern beobachtet.

Das Ausmaß des verminderten Hirnwachstums ist wesentlich vom

Schweregrad der fetalen Hypotrophie abhängig: Erhebliches Hirnuntergewicht wurde ausschließlich bei hypotrophen Früh- und Reifgeborenen unter der 5. Perzentile, häufiger noch unter der 1. Perzentile festgestellt (insgesamt 9 von 20, Tab.1, S.25; in den Abb.1 bis 4, S.22 und 24, unterstrichen).

Neben der Hirngewichtsbestimmung ist für die Darstellung der Beziehung zwischen Hirnwachstum und Körperwachstum die Bestimmung des prozentualen Anteils des Hirngewichtes am Körpergewicht bzw. die Bestimmung des Kopfumfang-Körpergewichts-Quotienten von Interesse.

Bei eutrophen Kindern entsprachen die Abweichungen des prozentualen Anteils des Hirngewichtes am Körpergewicht meist etwa den Körpergewichtsabweichungen zwischen der 25. und 75. Perzentile. Bei hypertrophen Kindern war der prozentuale Anteil des Hirngewichtes am Körpergewicht zum Teil erheblich erniedrigt - entsprechend dem Körperübergewicht bei altersentsprechendem Hirngewicht. Dagegen war der prozentuale Hirngewichtsanteil bei hypotrophen Kindern meist erhöht (Abb.3, S.24). - Die Beeinträchtigung des Hirnwachstums ist demnach bei hypotrophen Kindern geringer als die des Körperwachstums. Dieser Befund wurde bereits von GRUENWALD (1963), NAEYE (1965), BROWN (1966) und DOBBING (1971) erhoben.

Bei den meisten Kindern waren das Hirngewicht und der Kopfumfang direkt korreliert. Dies entspricht den Ergebnissen von WINICK und ROSSO (1969), nach denen sich Kopfumfang und Hirngewicht (und Proteingehalt) proportional verhalten. - Bei einigen Kindern war das Hirngewicht geringer als der Kopfumfang erwarten ließ, umgekehrt war bei einzelnen hypotrophen Kindern das Hirngewicht gegenüber dem Kopfumfang erhöht. Erster Befund ist auf pathologische Zustandsbilder (z.B. Hydrozephalus) zurückzuführen, letzter u.a. auf Meßungenauigkeiten bei postmortalen Schädeldeformitäten. - Wenn auch im Einzelfall mit der Bestimmung des prozentualen Hirngewichtsanteils exaktere Aussagen zu treffen sind, so kommt doch der Bestimmung des Kopfumfang-Körpergewichts-Quotienten für den Kliniker

wegen seiner praktischen Durchführbarkeit ungleich größere Bedeutung zu (vgl. Abb.2 und 3).

Die Beeinträchtigung des Hirnwachstums ist bei hypotrophen Kindern meist auch geringer als die des Leberwachstums. - Die Leber gilt als ein für nutritive Mangelsituationen besonders anfälliges Organ. Umgekehrt wirkte sich bei hypertrophen Kindern das "Überwachstum" weniger am Gehirn als vielmehr an der Leber aus, was sich aus der Erniedrigung des Hirn-Leber-Quotienten ablesen läßt (Abb.4).

Obwohl das Hirnwachstum bei hypotrophen Kindern häufig absolut beeinträchtigt ist, ist das Hirngewicht anteilmäßig am Körpergewicht und in Relation zum Lebergewicht vergleichsweise größer als bei eutrophen und hypertrophen Kindern. Hieraus läßt sich folgern: Das Gehirn wird während der fetalen Entwicklungsperiode nutritiv bevorzugt. Diese nutritive Bevorzugung dient einer weitgehenden Konstanterhaltung des Hirnwachstums. Als Erklärung hierfür läßt sich die von TUCHMANN-DUPLESSIS (1974) hervorgehobene Sonderstellung des Gehirns durch die frühzeitig eingeleitete Vaskularisation des Kopfes und seine besondere Gefäßausstattung anführen.

Die vaskuläre Bevorzugung des Gehirns hat jedoch Grenzen hinsichtlich der nutritiven Effektivität: Im Extremfall betrug die Hirnwachstumsminderung 57 %. Bei schwerer Mangelernährung mit Körpergewichten unter der 5. bzw. 1. Perzentile waren auch die Gehirne in ihrer Wachstumsentwicklung beeinträchtigt, was zu einer leichten Annäherung der ermittelten Parameter an die bei eutrophen Kindern anzutreffenden Werte führte, besonders deutlich sichtbar bei den Hirn-Leber-Quotienten (Unterstreichungen Abb.2 bis 4). Bei einem hypotrophen Frühgeborenen der 37. Woche lag der prozentuale Hirngewichtsanteil sogar weit unter dem Wert der eutrophen.

So interessant die Hinweise auf eine gewisse Autonomie des Hirnwachstums sein mögen, entscheidende Bedeutung kommt der fast ausschließlich bei hypotrophen Kindern anzutreffenden absoluten Minderung des Hirnwachstums zu.

B. Häufigkeit und Verteilung der Hirnentwicklungsstörungen

Folgende Entwicklungsstörungen des Gehirns wurden untersucht und bei 51 perinatal verstorbenen Kindern in stärker ausgeprägter Form am Großhirn und am Kleinhirn in abnehmender Häufigkeit angetroffen: Störung der Windungsbildung (Gyrusminderwuchs, 28/26), Untergewicht des Gesamthirns (26 mal) Migrationshemmung (18/21), Strukturunreife (12/16) und Ganglienzelldifferenzierungshemmung (6/12) (vgl. Tab.4, S.31).

Hypotrophe Kinder waren nicht nur häufiger, sondern auch in stärkerer Ausprägung von Hirnentwicklungsstörungen betroffen als eutrophe und hypertrophe Kinder (Tab.2,3,5-8, S.28,29,32 und 34).

Bei eutrophen und hypertrophen Kindern waren Frühgeborene häufiger und stärker von Hirnentwicklungsstörungen betroffen, bei hypotrophen Kindern dagegen die Reifgeborenen, insbesondere von Hirnuntergewicht und Migrationshemmung (Tab.1-3, 4-8).

Kleinhirnentwicklungsstörungen wurden häufiger in stärkerer Ausprägung gefunden als Großhirnentwicklungsstörungen, insbesondere bei hypotrophen Kindern (Tab.4-8).

Die Entwicklungsstörungen waren zur Hälfte an Groß- und Kleinhirn etwa gleichermaßen ausgeprägt. Bei einem Drittel war die Kleinhirnentwicklung, bei einem Sechstel die Großhirnentwicklung stärker gestört (Tab.20, S.59).

Die unterschiedliche Verteilung der untersuchten Hirnentwicklungsstörungen bei den drei Gewichtsgruppen und den beiden Reifeklassen, ferner die beobachteten Unterschiede im Auftreten von Entwicklungsstörungen an Großhirn und Kleinhirn lassen sich auf Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Groß- und Kleinhirnentwicklung (vgl. S.8,9 und 57-59) sowie auf zeitlich unterschiedlich in den Hirnentwicklungsprozeß eingreifende pathogenetische Faktoren zurückführen (S.90 ff.). Sie lassen sich daher nur im jeweiligen Zusammenhang sinnvoll erörtern.

C. Manifestationstermine, besondere Befunde und Korrelationen der einzelnen Hirnentwicklungsstörungen

1. Hirnuntergewicht

Die terminationskritische Phase der Hirnwachstumsstörung beginnt nach DOBBING (1971) in der 20. Woche mit dem ersten Wachstumsschub infolge vorangegangener Ganglienzell-Proliferation und setzt sich mit dem zweiten Wachstumsschub infolge Glia-Proliferation in der 30. Woche fort.

Fast ausschließlich bei hypotrophen Kindern war bereits in der 28. Woche eine Beeinträchtigung des Hirnwachstums bis um 20 %, in der 29. Woche bis um 30 %, in der 32. Woche bis um 50 %, in der 37. Woche bis um 57 % und in der 42. Woche bis um 35 % festzustellen (verglichen mit den Hirngewichtsangaben von POTTER, 1961).

Bei untergewichtigen Gehirnen sind Entwicklungsstörungen, insbesondere Strukturreifungsstörungen, wesentlich häufiger anzutreffen als bei normalgewichtigen Gehirnen (Tab.11, S.40). Hierbei wurden jedoch niemals ausschließlich eine Strukturreifungsstörung oder eine Hemmung der Ganglienzellreifung angetroffen, vielmehr lagen meistens mehrere schwere Entwicklungsstörungen am Großhirn und am Kleinhirn gleichzeitig vor (Tab.10, S.37).

Die Hirnwachstumsminde rung ist demnach ein wesentlicher Anhalt für das Vorliegen weiterer Entwicklungsstörungen des Großhirns und des Kleinhirns.

In diesem Zusammenhang verdienen folgende Beobachtungen und Schlußfolgerungen besonderer Erwähnung:

MEYER (1937), der das Hirnwachstum und die Oberflächenentwicklung an 180 Gehirnen von Feten und Neugeborenen untersuchte, fand "... bei hochgewichtigen Gehirnen ein fortgeschrittenes Furchenrelief, bei niedriggewichtigen Gehirnen gering entwickelte Furchen ... Mitunter ... aber auch Gehirne, die bei hohen Gewichten ein gering entwickeltes, bei niedrigen Gewichten ein

weit entwickeltes Furchenrelief darbieten ..." (S.222).

Die ersten drei Beobachtungen von MEYER ließen sich durch vorliegende Ergebnisse voll bestätigen: Bei normal- und übergewichtigen Gehirnen wurde meist eine altersentsprechende Entwicklung des Furchenreliefs festgestellt (15 von 24; diese Zahlen lassen sich aus Tab.11 entnehmen). Bei untergewichtigen Gehirnen waren Störungen der Oberflächenentwicklung - meist Pachygyrie - ein häufiger Befund (19 von 26, Tab.11). Allerdings ließen sich Störungen der Windungsbildung ebenfalls bei normalgewichtigen Gehirnen nachweisen (9 von 24). Hierbei waren jedoch gleichzeitig andere wesentliche Entwicklungsstörungen, insbesondere Migrationshemmung, zu beobachten (Tab.12, S.42). - Niedrige Hirngewichte mit weit entwickeltem Furchenrelief wurden dagegen - mit Ausnahme von Mikropolygyrie - weder in diesem Material noch bei späteren Untersuchungen nachgewiesen.

Aus dem unregelmäßigen Zusammenhang von Körperlänge, Körpergewicht, Organgewichten sowie Hirngewicht und Oberflächenentwicklung des Gehirns folgerte MEYER, "daß kein direkter Zusammenhang zwischen Hirnentwicklung und Körperentwicklung besteht" (S.222).

Diese Schlußfolgerung ist nach vorliegenden Ergebnissen nicht gerechtfertigt. An diesem Beispiel wird deutlich, wie wichtig die exakte Kenntnis der orthologischen Entwicklungsstadien der Fetalentwicklung ist. Die Altersbestimmung der Feten wurde von MEYER anhand der Körperlängen mit Hilfe der Kurven von ZANGENMEISTER (1911), die eine erhebliche Streubreite der Körpermaße aufweisen, vorgenommen. Eine Nachprüfung der von MEYER nach Gestationswochen angegebenen durchschnittlichen Geburtsgewichte und Körperlängen anhand der Perzentilenangaben von LUBCHENCO (1963, 1966, 1968) ergab: Die Geburtsgewichte bis einschließlich des IX. Monats lagen um die 25. Perzentile und die des X. Monats um die 75. Perzentile. Es müssen sich also in dem Kontingent bis einschließlich des IX. Monats eine größere Anzahl hypotropher Kinder und in dem Kontingent des X. Monats mehrere

hypertrophe Kinder befunden haben. Als weiteren Hinweis dafür, daß von MEYER eine größere Anzahl von hypotrophen Kindern erfaßt wurde, lassen sich die Angaben der mittleren Hirngewichte bis zur 34. Woche anführen, die deutlich unter denen von POTTER liegen. - Somit wird verständlich, daß MEYER überhaupt untergewichtige Gehirne mit verminderter Oberflächenentwicklung beobachten konnte.

2. Großhirnentwicklungsstörungen

a) Migrationshemmung

Störungen vor und während des V. Monats führen zu ventrikelnaher "innerer" Heterotopie, Störungen nach dem V. Monat zu subkortikaler "äußerer" Heterotopie. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, daß die Neuroblasten-Migration mit Beendigung der Migrationsphase - ein Begriff, der sich auf die Vorgänge an der Ventrikelmatrix bezieht, - keineswegs abgeschlossen ist: Die Wanderung der Zellen durch die Differenzierungszone und die Einordnung der Zellen in die Rindenschichten kommen nach SPATZ (1927) teilweise erst nach der Geburt zum Stillstand, am spätesten in der Frontalregion.

Die große Zahl geringgradig ausgeprägter Migrationshemmung der Präzentralregion in allen Gewichtsgruppen (16 von 50; Tab.2, S.28) und das Vorkommen dieser Entwicklungshemmung ohne gleichzeitig nachweisbare weitere Hirnentwicklungsstörungen (Tab.9, S.35) lassen auf eine begrenzte Variationsbreite der Neuroblasten-Migration schließen.

Schwere Migrationshemmung mit ausgedehnter innerer und äußerer Heterotopie konnte auffallenderweise ausschließlich bei hypotrophen Kindern - und zwar gleich häufig bei Früh- und Reifgeborenen - beobachtet werden (5 von 33). Stärker ausgeprägte subkortikale Heterotopien wurden sowohl bei hypotrophen (9 von 33) als auch bei eutrophen Kindern (4 von 11) angetroffen, bei hypotrophen Kindern waren jedoch, im Gegensatz zu den eutrophen,

Reifgeborene häufiger betroffen als Frühgeborene (Tab.2).

Bei Migrationshemmung waren noch häufiger als bei Hirnuntergewicht weitere Entwicklungsstörungen anzutreffen. Es bestanden deutliche Beziehungen zu Strukturunreife, Ganglienzelldifferenzierungshemmung und Gyrusminderwuchs (Tab.11). Die Reifung der heterotopen Ganglienzellen war meist nicht oder nur gering verzögert gegenüber der Reifung der Ganglienzellen in der Rinde, gelegentlich war sie aber auch deutlich beeinträchtigt.

b) Strukturunreife

Die terminationskritische Phase der Strukturreifungsstörung der Zentralregion beginnt nach KAHLE (1969) vor dem V. Monat. Störungen der regelrechten Anlage der einzelnen Rindenschichten manifestieren sich vor dem VI. Monat (vgl. S.4). Die hier erfaßten Störungen mit verminderter oder unregelmäßiger Schichten-Auflockerung und stärkerer Dichte der äußeren Körnerschicht manifestieren sich etwa ab dem VI. Monat. Sie ließen sich noch in der 43. Gestationswoche nachweisen.

Stärker ausgeprägte Strukturunreife der Präzentralregion wurde überwiegend bei hypotrophen (7 von 20), aber auch bei eutrophen Frühgeborenen (1 von 7) gesehen, überraschenderweise ebenfalls bei hypotrophen Reifgeborenen (4 von 13; Tab.2).

Neben Beziehungen zu allen anderen Großhirnentwicklungsstörungen bestanden besonders enge Beziehungen zu Migrationshemmung und zu Ganglienzelldifferenzierungshemmung (Tab.11). - Die Reifung der Rindenstruktur ist demnach wesentlich abhängig vom regelrechten Ablauf der Migration mit orthotoper Einordnung der Zellen in die Rinde und von einer orthologen Reifung der Ganglienzellen.

c) Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung

Die Hemmung der Differenzierung der Betzschen Riesenpyramidenzellen - charakterisiert durch verminderte Kern- und Zytoplasma-

größe und verminderte Ausgestaltung ihrer typischen Form, in mehreren Fällen Wanderformen mit Bipolarität der Zellausläufer - ist frühestens ab dem VI. Monat nachweisbar. Die terminationskritische Phase dieser Störung reicht bis in die Spätfetalperiode. Ausgeprägte Formen wurden noch in der 36. Gestationswoche gesehen.

Von dieser Entwicklungshemmung waren in stärkerer Form überwiegend hypotrophe Frühgeborene betroffen (5 von 20; Tab.2. - Nach Tab.5, S.32, scheinen zwar eutrophe Frühgeborene zu prävalieren, dies ist jedoch darauf zurückzuführen, daß hier nur schwere Formen Berücksichtigung fanden). Bei Reifgeborenen wurde eine Ganglienzelldifferenzierungshemmung ausschließlich bei hypotrophen Kindern gesehen, allerdings nur in geringgradiger Ausprägung (6 von 13).

Der relativ seltene Nachweis einer Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung (in stärker ausgeprägter Form 6 von 50 gegenüber z.B. 18 mal Migrationshemmung) ist wesentlich auf eine angemessene Zurückhaltung bei der lichtoptischen Beurteilung dieser Störung zurückzuführen. Die Befundung wurde teilweise durch gleichzeitig vorhandene regressive Ganglienzellveränderungen erschwert. (Durch die bei perinatalen Todesfällen häufig anzutreffenden Folgen asphyktischer Schädigung wurde die Zahl der auswertbaren Gehirne des Untersuchungszeitraumes zwangsläufig auf 50 Großhirne und 49 zugehörige Kleinhirne begrenzt.)

Auffallenderweise trat eine Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung niemals allein, sondern stets gleichzeitig mit anderen Entwicklungsstörungen auf, wobei Strukturunreife im Vordergrund stand (Tab.11).

d) Störung der Gyrierung

Die Ausbildung der Primärfurchen erfolgt nach den Untersuchungen von MEYER etwa zwischen der 18. und 29. Woche, die Ausbildung der Sekundärfurchen bis Mitte des IX. Monats. Die termina-

tionskritische Phase der Agyrie ist demnach um den V. Monat, die der Pachygyrie und Mikropolygyrie im VIII. und IX. Monat anzusetzen (vgl. S.5).

In der Literatur werden Agyrie und Pachygyrie auf schwere früh-fetale Migrationsstörung, Mikropolygyrie auf spätfetale Migrationsstörung und Störung der Zellreifung zurückgeführt (OSTERTAG, 1956; SOLCHER, 1968; PETERS, 1970). MEYER beobachtete ferner einen unregelmäßigen Zusammenhang zwischen untergewichtigen Gehirnen und verminderter Ausbildung des Oberflächenreliefs (vgl. S.72). Nach der von KAHLE (1969) vorgetragenen Auffassung von der Entstehung der Furchen und Windungen sind Strukturreifungsstörungen und Hemmung der Ganglienzellreifung Voraussetzung für die Störung der Gyrierung. - Diese Annahmen lassen sich jetzt bestätigen und ergänzen.

Bei Gehirnen mit gestörter Oberflächenentwicklung wurden je viermal häufiger Migrationshemmung, Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, ferner doppelt so häufig ein Hirnuntergewicht nachgewiesen als bei Gehirnen mit altersentsprechender Furchenentwicklung (Tab.11). Entsprechend war stärker ausgeprägter Gyrusminderwuchs die häufigste Entwicklungsstörung des Großhirns (28 von 50). Sie wurde überwiegend bei hypotrophen Kindern angetroffen (25, Tab.2).

Bei einer Agyrie stand eine ausgedehnte innere Heterotopie im Vordergrund. Bei Pachygyrie (23 mal) wurden seltener innere, häufiger äußere Heterotopien nachgewiesen, wobei jedoch meistens gleichzeitig Hirnuntergewicht und/oder Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung vorlagen. Demnach kann Pachygyrie nicht in allen Fällen allein auf frühfetale Migrationsstörung zurückgeführt werden. In 7 Fällen wurde überhaupt keine Migrationshemmung beobachtet, sondern ausschließlich ein Hirnuntergewicht oder schwere Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung oder ein gleichzeitiges Vorhandensein der letztgenannten drei Störungen. Bei Mikropolygyrie lag meist äußere Heterotopie vor (4 von 5, Tab.12).

Somit ist eine Störung der Oberflächenentwicklung - neben Hirn-
untergewicht - ein makroskopisch erkennbarer Hinweis auf das
Vorliegen weiterer Entwicklungsstörungen des Großhirns.

e) Ergänzende Bemerkungen

Grundsätzlich ist ein vermindertes Angebot von Zellmaterial an
die Rinde als ein Faktor für die verminderte oder fehlende Win-
dungsbildung anzusehen. Für das Substratminderangebot der Rinde
kann eine vorzeitige Erschöpfung der Matrixaktivität, eine Hem-
mung der Migration und eine verminderte Mitoseaktivität der
Glia in Betracht gezogen werden. Terminationskritisch ist zu
beachten, daß die Vermehrung der Neuronen nach DOBBING und
SANDS (1973) bereits etwa in der 18. Gestationswoche abgeschlos-
sen ist.

Nach WINICK (1969) ist die verminderte Mitoseaktivität die
Grundlage des verminderten Hirnwachstums bei fetaler Hypotro-
phie. Das verminderte Hirnwachstum ist wiederum nach vorliegen-
den Ergebnissen ein weiterer Faktor für die Störung der Gyrie-
rung. In diesem Zusammenhang ist ferner zu zitieren: "..., daß
die Entwicklungskinetik und -dynamik des Gehirns nur unter Ein-
beziehung ihrer Umgebungsbedingungen, also unter Berücksichti-
gung der Hirnkapsel, einheitlich beschrieben werden können "
(RAGER, 1972, S.276-277).

Die engen Wechselbeziehungen zwischen Strukturunreife und Gang-
lienzelldifferenzierungshemmung wurden bereits angesprochen.
Der Zusammenhang zwischen Strukturreifung, Ganglienzellreifung
und Windungsbildung wurde von KAHLE einleuchtend dargestellt.
Diese Entwicklungsprozesse setzen jedoch einen regelrechten
Ablauf der Migration voraus. - Wie in einem System, in dem je-
der Faktor mit den anderen Faktoren so verbunden ist, daß eine
Änderung eines Faktors zu einer Änderung anderer Faktoren und
damit zu einer Änderung des ganzen Systems führt, so greifen
auch hier Störungen in den Entwicklungsprozeß des Gehirns ein
und beeinflussen ihn nachhaltig. - Bei 39 von 46 von Hirnent-
wicklungsstörungen betroffenen Gehirnen lagen die Entwicklungs-

störungen kombiniert vor. Je mehr Störungen gleichzeitig auftraten, desto stärker waren sie ausgeprägt (Tab.10).

3. Kleinhirnentwicklungsstörungen

a) Migrationshemmung

Die terminationskritische Phase der Migrationsstörung reicht vom ersten Auftreten der Purkinjeschen Zellen im V. Monat bis zu dem Zeitpunkt, zu dem sie unter orthologischen Bedingungen in der Zwischenschicht nicht mehr oder lediglich vereinzelt angetroffen werden, und zwar im IX. Monat (Abschnitt II.C.1., S.9).

Die als Purkinjesche Zellen angesehenen großzelligen heterotopen Ganglienzellen wurden in bis zu etwa 2 mm großen Gruppen angeordnet an der Basis der Kleinhirnblätter und (seltener oder) als Einzelzellen unregelmäßig verstreut in der Tiefe der Zwischenschicht und in der Zwischenschicht der Kleinhirnblätter angetroffen. Zellgruppen in unmittelbarer Nachbarschaft der inneren Kleinhirnkerne fanden keine Berücksichtigung, um anschnittbedingte Fehlbeurteilungen zu vermeiden.

Diese Heterotopien sind demnach nicht vergleichbar mit den u.a. von SOLCHER (1968) beschriebenen Rund- und Spindelzell dysgenesen und den von JELLINGER (1974) häufig gefundenen kleinzelligen Nestern im Bereich der inneren Kleinhirnkerne.

JELLINGER, der 200 Gehirne von Feten ab der 30. Woche und ^{von} Kindern bis zum 6. Lebensjahr auf Kleinhirn-Zellnester untersuchte, fand großzellige Heterotopien bei 18 %. Vergleichsweise wurden sie im vorliegenden Untersuchungsgut bei hypotrophen Frühgeborenen sowie bei eutrophen und hypertrophen Kindern in etwa gleicher Häufigkeit beobachtet (8 von 36). Deutlich häufiger und in größerer Ausdehnung ließen sie sich dagegen bei hypotrophen Reifgeborenen nachweisen (6 von 13), und bei diesen stets gleichzeitig mit unregelmäßig verstreuten Einzelzell-Heterotopien. - Als unmittelbare Folge fehlten in den abhängigen Rindenpartien einzelne Zellen, häufig auch ganze Reihen von

Purkinjeschen Zellen, ohne daß ein Anhalt für regressive Ganglienzellausfälle vorgelegen hätte.

Ausgeprägte Migrationshemmung des Kleinhirns war - mit Ausnahme von zwei Sonderformen der Strukturunreife - die einzige Entwicklungsstörung des Gehirns, die in allen Gewichtsgruppen ohne das Vorliegen weiterer Entwicklungsstörungen angetroffen wurde (Tab.9, S.35). Auch ließen sich auffallenderweise keine Beziehungen zu den übrigen Kleinhirn-Entwicklungsstörungen nachweisen.

b) Strukturunreife

Strukturreifungsstörungen manifestieren sich im wesentlichen im Verlaufe der letzten 12 Schwangerschaftswochen. Mehrreihigkeit der Purkinjeschen Zellen und dichte Lagerung der Zellen infolge verminderter Ausbildung von Faserkörben werden etwa ab dem Ende des VIII. Monats nicht mehr gesehen. Persistenz der Lamina dissecans, vermindertes Dickenwachstum der inneren Körnerschicht und der Molekularschicht sowie verminderte Zunahme der Fasern und Abnahme der Zellzahl der Zwischenschicht machen sich im IX. und X. Monat bemerkbar (Abschnitt II.C.3., S.9).

Unter Berücksichtigung der phylogenetisch altersunterschiedlichen Kleinhirnabschnitte - Lobus rostralis mit Wurmanteilen (Palaeocerebellum) und Lobus medius (Neocerebellum) - erlaubt der regelrechte Ablauf der Differenzierungsvorgänge des Kleinhirns eine Genauigkeit der Altersbestimmung von Feten um etwa zwei Wochen.

Von ausgeprägter Strukturunreife waren insgesamt ein Drittel betroffen (16 von 49, Tab.3), am häufigsten hypotrophe Früh- und Reifgeborene (14), selten eutrophe Frühgeborene (2).

Es ließen sich enge Beziehungen zwischen Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, aber auch zwischen Strukturunreife und Gyrusminderwuchs nachweisen (Tab.11).

c) Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung

Eine Hemmung der Differenzierung der Purkinjeschen Zellen läßt sich frühestens im V. Monat in Alt-Kleinhirnabschnitten (Lobus rostralis) feststellen. Die hier in den neocerebellaren Hemisphärenanteilen des Lobus medius untersuchte Störung ist etwa ab dem VIII. Monat erkennbar (vgl. S.8-9).

Da unter regelrechten Entwicklungsbedingungen der Reifungsgrad der Purkinjeschen Zellen lichtoptisch fortgeschrittener erscheint als der Reifungsgrad der Betzschen Riesenpyramidenzellen, ist eine Ganglienzelldifferenzierungshemmung am Kleinhirn ein besonders auffallender Befund, der noch bei einem hypotrophen Reifgeborenen in der 42. Woche zu erheben war. - Die Purkinjeschen Zellen sind normalerweise nicht nur größer, sondern auch durch kräftige und stärker verzweigte Zellausläufer deutlicher strukturiert. Ihre Abstände voneinander sind infolge Ausbildung von Faserkörben groß und regelmäßig. Somit sind die Purkinjeschen Zellen denen des Erwachsenengehirns bereits sehr ähnlich (Abschnitt II.C.2., S.9).

Eine Differenzierungshemmung wurde - mit Ausnahme des eben erwähnten hypotrophen Reifgeborenen - lediglich bei Frühgeborenen nachgewiesen, und zwar überwiegend bei hypotrophen, insgesamt zu einem Viertel (12 von 49; Tab.3,4). Diese Störung wurde in drei Vierteln der Fälle gleichzeitig mit Strukturunreife und in allen Fällen zugleich mit Gyrusminderwuchs angetroffen (Tab.11).

d) Gyrusminderwuchs

Die Manifestationszeit des Gyrusminderwuchses ist etwa bis Ende des VIII. Monats anzusetzen (vgl.S.8). Gyrusminderwuchs des Kleinhirns ist charakterisiert durch dichter liegende Fissuren und schmale Kleinhirnblätter, vielfach auch durch plumpe Kleinhirnblätter mit seichten Fissuren.

Gyrusminderwuchs wurde in starker Ausprägung am Kleinhirn häu-

figer beobachtet als am Großhirn (17 gegenüber 11; Tab.4). Am häufigsten waren hypotrophe Kinder betroffen (Tab.3). Bei einem eutrophen Frühgeborenen ließ sich diese Störung ohne das Vorliegen weiterer Entwicklungsstörungen nachweisen, allerdings bestanden hier einige regressive Ganglienzellveränderungen und -ausfälle. Bei Gyrusminderwuchs der Kleinhirnrinde eines hypotrophen Frühgeborenen lagen keine der in dieser Studie berücksichtigten Entwicklungsstörungen vor, stattdessen fand sich eine auffallend schmale äußere Körnerschicht (vorzeitige Erschöpfung bzw. Rückbildung?). Diese Störung ist daher als Sonderfall anzusehen.

Nach den hier zugrundeliegenden Ergebnissen ist die Windungsbildung des Kleinhirns - im Gegensatz zur Windungsbildung des Großhirns - fast ausschließlich von einer regelrechten Strukturreifung und Ganglienzellreifung abhängig. Anders sind die nachweisbar engen Beziehungen zwischen Gyrusminderwuchs, Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung nicht verständlich. Bei regelrechter Oberflächenentwicklung wurde eine Strukturunreife nur einmal, eine Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung keinmal beobachtet. Demgegenüber scheint die Korrelation zwischen Hirnuntergewicht und Gyrusminderwuchs an Bedeutung weit zurückzutreten (Tab.11).

e) Ergänzende Bemerkungen

Neben den erwähnten engen Wechselbeziehungen zwischen Strukturunreife, Ganglienzelldifferenzierungshemmung und Gyrusminderwuchs ließ sich noch eine geringe Korrelation zwischen Hirnuntergewicht und Strukturunreife nachweisen, dagegen keine zwischen Hirnuntergewicht bzw. Migrationshemmung und den übrigen Entwicklungsstörungen. Demnach gibt es am Kleinhirn andere Beziehungen zwischen den Entwicklungsstörungen als am Großhirn. - Ohne die Zusammenhänge restlos klären zu können, sollen einige Gründe hierfür genannt werden.

Da keine getrennten Kleinhirn-Gewichtsbestimmungen vorlagen,

mußte aus der Wachstumsminderung des Gesamtgehirns rückgeschlossen werden. Dies ist jedoch nur beschränkt zulässig, da nach DOBBING (1973) bei fetaler Hypotrophie das Kleinhirn von einer Wachstumsbeeinträchtigung stärker betroffen ist als das Großhirn. Das heißt, es ist durchaus möglich, daß die Wachstumsminderung mehrerer Kleinhirne hier überhaupt nicht erfaßt ist, sofern das Gesamtgewicht der Gehirne noch nicht beeinträchtigt war.

Der Migrationshemmung - am Großhirn ein wesentlicher Faktor für das Auftreten weiterer Entwicklungsstörungen - ließ sich am Kleinhirn keine entsprechende Bedeutung beimessen, obwohl Migrationshemmung durchaus gleichzeitig mit anderen Kleinhirnentwicklungsstörungen angetroffen wurde (Tab.10 u. 11). Kleinhirn-Heterotopien wurden auch ohne das Vorliegen weiterer Entwicklungsstörungen beobachtet (Tab.9). Ferner ließen sich "innere" und "äußere" Heterotopie des Kleinhirns terminkritisch nicht eindeutig trennen (Tab.17,18, S.52,54). Mit der angewandten Methode konnten mögliche Zusammenhänge zwischen Migrationshemmung und den anderen hier untersuchten Kleinhirnentwicklungsstörungen somit nicht dargestellt werden.

Die terminationskritische Phase der beobachteten Entwicklungsstörungen des Kleinhirns beschränkt sich im wesentlichen auf einen späteren und kürzeren Zeitraum als die des Großhirns. Entsprechend ist die Zahl kombinierter Störungen in kleineren Kombinationszahlen (2er, 3er, 4er; Tab.10) größer und damit die Analyse der Zusammenhänge erschwert. - Andererseits zeichnete sich am Kleinhirn noch deutlicher als am Großhirn die Tendenz ab, daß die Störungen umso stärker ausgeprägt waren, je mehr von ihnen gleichzeitig auftraten (Tab.10).

¹ DOBBING und SANDS (1973), LYNCH, SMART und DOBBING (1975)

D. Pathogenese

1. Hirnentwicklungsstörungen bei Mangeler ernährung

Neben genetischen Störungen, Infektionen, Intoxikationen, Asphyxie und Anämie räumte HALLERVORDEN (1956) - unter Bezugnahme auf die Arbeiten von SCHRÖDER (1930), HOSEMANN (1947) und van CREVELD (1947) - der Unterernährung eine Rolle für die Genese von Hirnentwicklungsstörungen ein. Weitere Untersuchungen gaben Hinweise auf die Entstehung von geistigen Defekten und Verhaltensstörungen bei Mangeler ernährung (CHURCHILL et al., 1966; WIGGLESWORTH, 1969; DOBBING, 1971, u.a.).

Tierexperimentell ließen sich durch Mangeler ernährung der Muttertiere folgende Hirnentwicklungsstörungen an Tierfeten und Jungtieren erzielen: Beeinträchtigung des Hirnwachstums, wobei sich intrauterine und postpartale Mangeler ernährung potenziert (WINICK, 1969 u. 1973). Das Kleinhirn ist nach DOBBING et al. (1973) von einer Wachstumsminde rung stärker betroffen als das Großhirn. ^{Beschrieben wurden} ferner: Beeinträchtigung der Ausbildung bestimmter Großhirnregionen und der inneren Körnerschicht des Kleinhirns, Störungen des Azetylcholinesterase-Haushalts (ADLARD et al., 1970; DOBBING et al., 1973, 74) und eine verminderte Ausbildung von Synapsen (CRAGG, 1972).

Für das verminderte Hirnwachstum ist nach WINICK (1969) eine verminderte Mitoseaktivität infolge Störungen im DNS/RNS-Haushalt verantwortlich. Weitere Faktoren der Hirnwachstumsbeeinträchtigung sind nach DOBBING (1966) Störungen der Glia-Proliferation und Störungen im Lipidstoffwechsel mit verminderter Ausbildung von Markscheiden. - Den bisher beobachteten Hirnentwicklungsstörungen liegen demnach Störungen des Eiweißstoffwechsels und des Lipidstoffwechsels zugrunde.

Von Interesse sind ferner die Untersuchungen von DELONG (1970), der bei der Migration der Neuroblasten und der Einordnung der Zellen in die Rinde metabolische Prozesse an den Zelloberflä-

chen beobachten konnte.

Obwohl in diesem Zusammenhang von geringerem Interesse, sei darauf hingewiesen, daß MENAES (1966 u. 1974) anhand einer Langzeitstudie bei Über- bzw. Fehlernährung in der Postnatalperiode - verbunden mit einem erhöhten Blut-Tyrosinspiegel - bei den betreffenden Kindern im Schulalter geringe zerebrale Dysfunktionen nachweisen konnte.

2. Unterernährung der Mütter

WINICK (1969 u. 1973) stellte die schwere Malnutrition der Mütter, die in Ländern mit ständiger Bedrohung durch Hungerkatastrophen und in Slums anzutreffen ist, in den Mittelpunkt der Betrachtung. Im Vordergrund stand die Beeinträchtigung des Hirnwachstums, wie Beobachtungen an Kindern, die im ersten Lebensjahr an Marasmus gestorben waren (BROWN, 1966), sowie Tierexperimente mit Mangelernährung der Muttertiere und postpartale Mangelernährung der Jungtiere ergaben (WINICK, 1973).

Mit Ausnahme einer Mutter eines hypotrophen Reifgeborenen, einer 22jährigen I.-Para, die als grazil, klein und in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand angegeben wurde, ließen sich aus den Anamnesen im hier zugrundeliegenden Material keine Hinweise auf eine mütterliche Mangelernährung entnehmen. Die in dieser Studie beobachteten Hirnentwicklungsstörungen ließen sich somit nicht auf ein vermindertes Substratangebot infolge Mangelernährung der Mütter zurückführen. Stattdessen war ein "verminderter Substrattransfer von Mutter zu Kind" (KLOOS u. VOGEL, 1974, S.252) aus plazentarer Ursache nachweisbar.

3. Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen

Die für eine chronische nutritive Plazentainsuffizienz pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen sind:

- a) Plazentationsstörungen mit Prävalenz unreifer Zottenstrukturen, insbesondere Zottenreifungsarretierung und Zottenreifungsretardierung (BUSCH, 1972; VOGEL, 1973 a u. b);
- b) Hypoplasie der Plazenta (GRUENWALD, 1963; KLOOS u. VOGEL, 1974);
- c) Chronische Durchblutungsstörungen in Form von ausgedehnten Infarkten oder von diffus ausgeprägten intervillösen und perivillösen Fibrinablagerungen (GRUENWALD, 1963; KUBLI, 1967; REICHWEIN u. VOGEL, 1972; KLOOS u. VOGEL, 1974);
- d) die als pathologischer Kompensationsvorgang aufzufassende Chorangiomatose mit starkem Gefäß- und Blutreichtum der Plazenta, aber fehlender adäquater Stoffwechsellmembranentwicklung (KLOOS u. VOGEL, 1974).

Bei Plazentationsstörungen einschließlich Chorangiomatose ist durch eine verminderte Stoffwechsellmembranentwicklung die plazentare Diffusionsstrecke verlängert und damit der Stoffaustausch von der Embryonal- bzw. Frühfetalperiode an für die Dauer der Schwangerschaft erheblich erschwert. Bei Untergewicht der Plazenta ist durch eine verminderte Zottenoberflächenentwicklung die Resorptionsfläche erheblich verkleinert. Chronische Durchblutungsstörungen tragen "zur Minderung des Substratübertrittes nicht nur durch Einschränkung der Perfusion des intervillösen Spaltraums, sondern auch - sekundär - der Perfusion der fetalen Zottenstrombahn bei" (KLOOS u. VOGEL, 1974, S.252).

4. Plazentaveränderungen bei unterschiedlicher Fetalentwicklung

Plazentationsstörungen sind ein häufiger Befund an Plazenten von perinatal verstorbenen Früh- und Keifgeborenen aller drei Gewichtsklassen (Tab.13, S.44). In etwa 1/4 der Fälle waren gleichzeitig zwei oder drei Reifungsstörungen an den Plazenten

aufgetreten. Insgesamt waren rund $\frac{3}{4}$ aller Plazenten von Reifungsstörungen betroffen (36 von 51, Tab.14, S.48), und zwar zu $\frac{2}{3}$ bei hypotrophen Kindern, fast alle bei eutrophen und zur Hälfte bei hypertrophen Kindern. - Allerdings waren schwere Plazentationsstörungen wie Zottenreifungsarretierung, dissoziierte Reifungsstörungen mit Prävalenz der Unreife und Chorangiomatose deutlich vermehrt an Plazenten hypotropher Frühgeborener anzutreffen, und zwar zu $\frac{3}{4}$, demgegenüber nur zu je rund $\frac{1}{3}$ bei hypotrophen Reifgeborenen, eutrophen Frühgeborenen, hypertrophen Früh- und Reifgeborenen, ferner zu $\frac{1}{4}$ bei eutrophen Reifgeborenen (Tab.14, obere Spalte). Zusätzlich war bei Plazenten hypotropher Früh- und Reifgeborener je etwa zur Hälfte eine dissoziierte Reifungsstörung mit Prävalenz der Unreife mit anderen Plazentationsstörungen kombiniert.

Nicht nur an Plazenten hypotropher Kinder sondern auch an Plazenten eutropher und hypertropher Kinder waren einige der für eine chronische nutritive Insuffizienz pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen - sofern der Vergleich bei diesen kleinen Zahlen zulässig ist - überrepräsentiert: Zottenreifungsarretierung wurde an Plazenten eutropher Frühgeborener doppelt so häufig gefunden wie in einem Vergleichskontingent (3 von 8 gegenüber 14 % nach KLOOS u. VOGEL, 1974, Tab.17, S.95). Chorangiomatose - ein seltener Befund an Plazenten eutropher und hypertropher Kinder - wurde hier an den Plazenten je eines eutrophen und hypertrophen Früh- und Reifgeborenen beobachtet. Auch Zottenreifungsretardierung - nach neueren Untersuchungen von VOGEL (1975) von untergeordneter Bedeutung für eine chronische nutritive Plazentainsuffizienz - war an Plazenten eutropher Frühgeborener überrepräsentiert (3 von 8 gegenüber 20 %).

Die als prädisponierender Faktor für Plazentationsstörungen angesehenen Implantationsschäden (vgl. S.46), ferner Mißbildungen der Plazenta wurden an Plazenten hypotropher Kinder fast doppelt so häufig gesehen wie bei eutrophen (Tab.13).

Untergewicht der Plazenta war ein häufiger Befund bei hypotrophen Kindern, insbesondere bei Reifgeborenen (11 von 13), und

wurde gelegentlich bei eutrophen Früh- und Reifgeborenen (je einmal) angetroffen. Nach VOGEL (1975) findet sich Untergewicht der Plazenta ebenfalls gelegentlich bei Plazenten eutropher Neugeborener, niemals dagegen bei hypertrophen Kindern. Dies erhärtete den Verdacht, daß es sich bei der "untergewichtigen" Plazenta eines hypertrophen Reifgeborenen um eine unvollständig zur Untersuchung gelangte Plazenta handelte (vgl.S.45). Die Plazenten hypertropher Neugeborener waren größtenteils erheblich übergewichtig, wobei das stärkste Übergewicht bei Plazenten von Kindern mit Geburtsgewichten über der 99. Perzentile zu verzeichnen war.

Das Vollbild einer diffusen chronischen Durchblutungsminde- rung wurde überwiegend bei hypotrophen Reifgeborenen angetroffen (Tab.13). Auch in Vergleichskollektiven sind chronische Durchblutungsstörungen bei Plazenten hypotropher Kinder signifikant gehäuft (REICHWEIN u. VOGEL, 1972; VOGEL, 1973 a). Sie waren bei Plazenten eutropher Reifgeborener zwar deutlich überrepräsentiert (3 von 4), mit einer stärker ausgeprägten Form jedoch im Bereich von Vergleichsangaben (19 % nach KLOOS u. VOGEL, 1974, Tab.11, S.55). Auch bei hypertrophen Kindern waren zu 1/3 chronische Durchblutungsstörungen der Plazenten nachweisbar, allerdings nur in geringer Ausprägung.

Die entscheidende Erklärung für die unterschiedliche Fetalentwicklung aus plazentarer Ursache geht aus folgendem hervor: Bei Plazenten eutropher und hypertropher Kinder sind Reifungsstörungen meist die einzigen nachweisbaren chronischen Plazenta- veränderungen (Tab.14, mittlere Spalte, u. Tab.15). Es bestand eine Ausgleichsmöglichkeit durch ein regelrechtes oder auch überschießendes Plazentawachstum. An Plazenten hypotropher Kinder dagegen wurden überwiegend kombinierte pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen beobachtet (insgesamt zu 2/3), und zwar fast immer ohne ausgleichendes Plazentawachstum. Insbesondere waren hypotrophe Reifgeborene von kombinierten pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen betroffen (12 von 13, Tab.14, untere Spalte, u.Tab.15). Vergleichsweise fand VOGEL (1975) derartige Befundkombinationen bei 88 % der Plazenten

von Reifgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Diese pathologischen Plazentaveränderungen waren zudem im vorliegenden Material an Plazenten von Kindern mit Geburtsgewichten unter der 5. Perzentile am stärksten ausgeprägt. Demgegenüber konnte diese Befundkombination bei den anderen Gewichtsklassen nur an einer Plazenta eines eutrophen Reifgeborenen nachgewiesen werden, dessen Geburtsgewicht unmittelbar an der 25. Perzentile lag (vgl.S.49).

Vorliegende Befunde an den Plazenten der hier untersuchten hypotrophen Früh- und Reifgeborenen entsprechen der von KLOOS und VOGEL (1974) dargestellten Formalgenese der fetalen Hypotrophie. Nach VOGEL (1975) ist die wesentliche plazentare Voraussetzung für die Entstehung der fetalen Wachstumsretardierung in einem Zusammentreffen mehrerer Strukturabweichungen der Plazenta zu sehen, er spricht in diesem Zusammenhang auch von einem Summationseffekt. Ferner konnte VOGEL (1975) anhand quantitativer Analysen die Tendenz aufzeigen, daß die Größe der Zottenoberfläche zum Grad der fetalen Wachstumsretardierung proportional ist, was u.a. von EMMRICH (1974) angenommen wurde.

Nach VOGEL (1975) weist $1/4$ der Plazenten hypotropher Kinder kein Untergewicht auf, und bei etwa $1/8$ sind keine für eine fetale Wachstumsretardierung pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen nachweisbar. Im vorliegenden Untersuchungsgut ließen sich dagegen stets pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen feststellen.

5. Plazentaveränderungen als pathogenetische Grundlage der Hirnentwicklungsstörungen

WINICK (1973) warnte davor, die Ursache von Hirnentwicklungsstörungen in der Plazenta zu suchen. Er stützte sich hierbei auf Tierexperimente anderer (bei ihm zitierter) Untersucher, die durch Unterbindung der Uterinarterien bei trächtigen Ratten und durch Abtragung von Plazentateilen bei trächtigen Affen zwar eine fetale Wachstumsretardierung erzeugen konnten, aber

- von einer 5 %igen Verminderung der Zellzahl des Kleinhirns abgesehen - keine Beeinträchtigung der Hirnentwicklung beobachteten. Hirnhistologische Untersuchungen waren nicht durchgeführt worden (persönliche Mitteilung von WINICK, 1972).

Dagegen ist einzuwenden, daß die terminationskritischen Phasen der Hirnentwicklung bei Ratte, Affe und Mensch unterschiedlich verlaufen. Die mit dem tierexperimentellen Modell einer chronischen nutritiven Plazentainsuffizienz geschaffenen Bedingungen sind nicht zu vergleichen mit den an der menschlichen Plazenta zu beobachtenden Veränderungen und ihrer zeitlichen Zuordnung zu bestimmten Phasen der Hirnentwicklung. Auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen, waren einige der hier untersuchten Hirnentwicklungsstörungen nicht zu erwarten.

Die für eine chronische nutritive Plazentainsuffizienz pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen führen, wie sich zeigen ließ, nicht zwingend zu fetaler Hypotrophie, bei der meist charakteristische Befundkombinationen angetroffen werden. Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen wurden auch an Plazenten eutropher und hypertropher Kinder angetroffen. Entsprechend fanden sich die hier untersuchten Hirnentwicklungsstörungen - wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit und unterschiedlich starker Ausprägung - bei Früh- und Reifgeborenen aller Gewichtsklassen. Dies war insbesondere bei Plazentaveränderungen, die sich bereits ab der 3. Schwangerschaftswoche manifestieren, der Fall, was dafür spricht, daß es sich hierbei nicht allein um nutritive Mangelwirkungen handelt. Zusätzlich spielen wahrscheinlich konsekutive Stoffwechselstörungen und metabolische Prozesse eine Rolle. Einen Anhalt hierfür geben die bei pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen meist zu beobachtenden schweren regressiven Chorionepithelveränderungen (SCHREINER, 1966; VOGEL, 1975, persönliche Mitteilung). In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Untersuchungen von DELONG (s.S.83) und auf die engen Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Hirnentwicklungsstörungen hingewiesen.

6. Korrelationen zwischen pathogenetisch relevanten Plazenta-
veränderungen und Hirnentwicklungsstörungen unter Berücksichtigung der terminationskritischen Phasen

a) Plazentationsstörungen (Charakteristika vgl. S.17 bis 19)

Eine disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen kann sich bereits ab der 3. bis 6. Schwangerschaftswoche manifestieren. Zottenreifungsretardierung und Chorangiomatose manifestieren sich etwa zwischen dem IV. und VII. Monat, dissoziierte Reifungsstörungen mit Prävalenz der Unreife zwischen VI. und VII. Monat.

Bereits 1969 beobachteten KLOOS und VOGEL Zusammenhänge zwischen Plazentationsstörungen und schweren Hirnmißbildungen wie Akranie, Anenzephalie, Zyklopie und dysrhapischen Störungen.

Bei allen hier untersuchten Früh- und Reifgeborenen mit Zottenreifungsarretierung bzw. Chorangiomatose der Plazenta waren meist stärker ausgeprägte Entwicklungsstörungen am Großhirn und am Kleinhirn aufgetreten (Tab.17, S.52). Eine Ausnahme machte ein eutrophes Frühgeborenes der 28. Schwangerschaftswoche: An der Plazenta lagen neben einer Zottenreifungsarretierung eine geringe Zottenreifungsretardierung und eine Chorangiomatose vor. Am Großhirn waren lediglich eine geringe Migrationshemmung, daneben sehr diskrete Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, am Kleinhirn dagegen keine Entwicklungsstörungen nachweisbar (Tab.19, S.57). Das Gewicht der Plazenta lag 10 % über dem mittleren Plazentagewicht eutropher Frühgeborener nach KLOOS und VOGEL (1974), Zeichen einer chronischen Durchblutungsstörung bestanden nicht. Hier hat offensichtlich das Plazentawachstum eine ausreichende Ausgleichsmöglichkeit geschaffen.

Es ließen sich positive Korrelationen zwischen Zottenreifungsarretierung und sowohl innerer als auch äußerer Heterotopie des Großhirns, Strukturunreife, Ganglienzelldifferenzierungshemmung und Gyrusminderwuchs jeweils des Großhirns und des

Kleinhirns nachweisen. Eine besonders enge Beziehung bestand überraschenderweise zu Gyrusminderwuchs des Kleinhirns, eine geringe Korrelation dagegen zum Untergewicht des Gesamthirns (Tab.17).

Lag an der Plazenta eine Zottenreifungsretardierung vor (13), so fanden sich seltener Entwicklungsstörungen am zugehörigen Großhirn (8 mal) und Kleinhirn (9 mal). Eine positive Korrelation bestand lediglich zu innerer und äußerer Heterotopie des Großhirns, wobei die Zottenreifungsretardierung häufig mit einer Zottenreifungsarretierung oder einer Chorangiomatose kombiniert war. Somit tritt die Bedeutung der Zottenreifungsretardierung für die Genese von Hirnentwicklungsstörungen hinter der einer Zottenreifungsarretierung und Chorangiomatose zurück. Allerdings lag an der Plazenta des auf Seite 35 erwähnten hypertrophen Reifgeborenen mit einer Sonderform der Strukturunreife des Kleinhirns ausschließlich eine Zottenreifungsretardierung vor.

Bei Chorangiomatose der Plazenta (17 mal) waren Entwicklungsstörungen am Großhirn (14 mal) und am Kleinhirn (15 mal) ein häufiger Befund. Obwohl der Manifestationstermin dieser Störung noch in die terminationskritische Phase der Neuroblastenmigration fällt, ließen sich keine Beziehungen zu innerer und äußerer Großhirn-Heterotopie, sondern lediglich zu äußerer Kleinhirn-Heterotopie nachweisen. Weiterhin bestanden Korrelationen zu Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung des Großhirns, ferner zu Hirnuntergewicht, aber keine weiteren Korrelationen zu Kleinhirnentwicklungsstörungen.

Chorangiomatose der Plazenta betraf auch hypertrophe Neugeborene. Bei einem hypertrophen Frühgeborenen der 31. Gestationswoche mit gering ausgeprägter Chorangiomatose und dissoziierter Reifungsstörung mit Prävalenz der Unreife an der Plazenta fanden sich am Großhirn geringe Strukturunreife und Ganglienzelldifferenzierungshemmung, am Kleinhirn eine stärker ausgeprägte Migrationshemmung. Bei Chorangiomatose gleichzeitig mit Zottenreifungsretardierung und einer geringen chronischen

Durchblutungsstörung der Plazenta eines hypertrophen Reifgeborenen der 40. Gestationswoche lagen am Großhirn eine geringe Migrationshemmung, am Kleinhirn geringe Migrationshemmung und Strukturunreife vor.

Bei der sich am spätesten manifestierenden Plazentationsstörung, der dissoziierten Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife (21 mal) ließen sich ebenfalls häufig Entwicklungsstörungen am zugehörigen Großhirn (19 mal) und Kleinhirn (16 mal) nachweisen. Da diese Plazentareifungsstörung insgesamt häufig anzutreffen war, fanden sich, bis auf eine Beziehung zum Hirnuntergewicht, keine wesentlichen Korrelationen zu Hirnentwicklungsstörungen. Zudem war diese Störung meist gleichzeitig mit anderen pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen aufgetreten. - An der Plazenta eines hypotrophen Frühgeborenen der 32. Gestationswoche mit einem Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile lag ausschließlich eine ungewöhnlich stark ausgeprägte dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife vor. Bis auf Migrationshemmung ließen sich alle hier untersuchten Hirnentwicklungsstörungen, am Kleinhirn stärker ausgeprägt als am Großhirn, nachweisen. Somit ist diese Plazentationsstörung durchaus als pathogenetisch relevant anzusehen.

Insgesamt waren Plazentationsstörungen stets bei innerer Heterotopie und Ganglienzelldifferenzierungshemmung des Großhirns nachweisbar, bei den anderen Hirnentwicklungsstörungen zu 2/3 bis 4/5 (Tab.18, S.54). Zwar ließen sich zu Hirnuntergewicht, äußerer Heterotopie des Großhirns sowie innerer und äußerer Heterotopie des Groß- und Kleinhirns keine wesentlichen Korrelationen erkennen (Tab.17), praktisch waren aber auch bei diesen Hirnentwicklungsstörungen Plazentationsstörungen die häufigsten nachweisbaren pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen (Tab.18).

b) Hypoplasie der Plazenta

Nach KLOOS und VOGEL (1974) ist die kritische Phase für die

Entwicklung einer Plazentahypoplasie bei harmonischer Wachstumsretardierung im IV., bei disharmonischer Wachstumsretardierung im V. Schwangerschaftsmonat anzusetzen. Entsprechend ließ sich im vorliegenden Material bereits in der 28. Gestationswoche ein Wachstumsrückstand der Plazenta um 30 % feststellen.

Bei fast allen Kindern mit Untergewicht der Plazenta (26 mal) fanden sich Entwicklungsstörungen am Großhirn (24 mal) und am Kleinhirn (23 mal), davon bei allen mit isoliertem stärker ausgeprägtem Untergewicht der Plazenta. Im Vordergrund stand eine enge Beziehung zu Hirnuntergewicht, was bereits früher von uns dargestellt (KLOOS, 1973; KLOOS u. VOGEL, 1974, Abb.135, S.253) und ebenfalls von ZAMENHOF (1971) beobachtet wurde.

Es bestand sogar eine Korrelation zu innerer Heterotopie des Großhirns (Tab.17), eine Störung, die sich bereits um den V. Monat manifestiert. Hier könnte es sich um einen rechnerischen Effekt handeln. Die realen Verhältnisse zeigten jedoch, daß bei dieser Hirnentwicklungsstörung an den Plazenten zwar stets eine Plazentationsstörung vorlag, davon jedoch nur zweimal eine mit früherem Manifestationstermin. Vier von fünf Plazenten wiesen ein Untergewicht auf. Bei drei betroffenen Kindern lag eine harmonische Wachstumsretardierung vor.

Weitere Beziehungen der Plazentahypoplasie bestanden zu äußerer Heterotopie, Strukturunreife und Gyrusminderwuchs des Großhirns und des Kleinhirns, ferner zu Ganglienzelldifferenzierungshemmung des Kleinhirns (Tab.18). Der Vergleichsfaktor, der angibt, wieviel mal häufiger eine bestimmte Plazentaveränderung bei einer bestimmten Hirnentwicklungsstörung anzutreffen war im Vergleich zum Vorkommen der betreffenden Plazentaveränderungen ohne die betreffende Hirnentwicklungsstörung, war bei Untergewicht der Plazenta nur bei Hirnuntergewicht und innerer Großhirnheterotopie größer als 1,5 (Tab.17).

Bei dem erwähnten eutrophen Frühgeborenen der 29. Gestationswoche mit einer Wachstumsbeeinträchtigung des Gehirns um 30 %

(vgl.S.67) handelte es sich um eine Zwillingerstgeburt. Das Geburtsgewicht lag etwas oberhalb der 50. Perzentile. Das Plazentagewicht war - mit einer Abweichung von 80 g vom mittleren Plazentagewicht eutropher Kinder - um 30 % geringer. Zusätzlich bestand an der Plazenta eine dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife, am Großhirn lag neben Untergewicht eine geringe äußere Migrationshemmung und eine Strukturunreife vor. Die Kleinhirnschnitte waren nicht zu verwerten, der Obduzent hatte allerdings eine Hypogyrie vermerkt. - Bei dem dazugehörigen - als zweitgeboren angegebenen - Zwilling, der ebenfalls eutroph war, wies die Plazenta ebenfalls ein Untergewicht auf, lag damit aber noch oberhalb der 20. Perzentile. Das Hirngewicht wich nur gering von Vergleichsangaben ab.

Bei einem eutrophen Reifgeborenen der 40. Gestationswoche mit einem Geburtsgewicht unmittelbar an der 25. Perzentile war eine um 43 % zu kleine Plazenta (unter der 20. Perzentile) zu konstatieren, ferner eine Zottenreifungsretardierung, Chorangiomatose und eine mittelgradige diffuse chronische Durchblutungsminde- rung (vgl.S.44,49,87). Hier lag also eine placentare Befundkombination vor, wie sie für eine fetale Wachstumsretardierung typisch ist (vgl.S.87). Daß an der Plazenta noch Ausgleichsphänomene wirksam gewesen sein müssen, wird durch das Normalgewicht des Kindes bewiesen. Das Hirngewicht lag allerdings 70 g unter Vergleichsangaben. An Groß- und Kleinhirn fand sich lediglich eine mäßige Migrationshemmung (vgl. auch S.96 unten).

c) Chronische Durchblutungsstörungen

Für diese Plazentaveränderung läßt sich kein Manifestations- termin angeben; sie kann in jeder Phase der Embryonal- und Fe- talentwicklung auftreten.

Bei chronischer Durchblutungsstörung der Plazenta (18 mal) ließen sich meist Entwicklungsstörungen am Großhirn (17 mal) und am Kleinhirn (15 mal) nachweisen. Korrelationen bestanden zu Hirnuntergewicht, äußerer Heterotopie des Großhirns sowie innerer und äußerer Heterotopie des Kleinhirns (Tab.17). Prak- tisch war eine diffuse chronische Durchblutungsminde- rung die

einzige nachweisbare Plazentaveränderung einmal bei innerer, zweimal bei äußerer Kleinhirnheterotopie und einmal bei Gyrusminderwuchs des Großhirns. In allen anderen Fällen war eine chronische Durchblutungsstörung gleichzeitig mit Plazentationsstörungen und häufiger noch, insbesondere bei Plazenten hypotropher Reifgeborener, gleichzeitig mit einem Untergewicht der Plazenta aufgetreten (Tab.18).

Bei chronischer Durchblutungsstörung der Plazenta eines hypertrophen Frühgeborenen der 36. Gestationswoche war am Großhirn lediglich eine geringe, am Kleinhirn dagegen eine stärkere Migrationshemmung festzustellen. Bei chronischer Durchblutungsstörung kombiniert mit dissoziierter Reifungsstörung der Plazenta eines eutrophen Reifgeborenen der 40. Woche waren lediglich geringes Hirnuntergewicht und eine leichte Migrationshemmung des Kleinhirns zu beobachten (Tab.19).

d) Hirnentwicklungsstörungen und ihre Zuordnung zu pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen

Die untersuchten Hirnentwicklungsstörungen lassen sich nur selten auf eine einzige definierte pathogenetisch relevante Plazentaveränderung zurückführen. Daher sollen hier nach Schwerpunkten die plazentaren pathogenetischen Faktoren hervorgehoben werden:

Für Untergewicht des Gesamthirns erwies sich das Untergewicht der Plazenta als wesentlich relevant, wobei häufig gleichzeitig Plazentationsstörungen, insbesondere Chorangiomatose, sowie zusätzlich chronische Durchblutungsstörungen vorlagen.

Für innere Großhirn-Heterotopie kommt der Zottenreifungsarretierung, daneben dem Untergewicht der Plazenta vorrangige Bedeutung zu.

Für äußere Großhirn-Heterotopie sowie innere und äußere Kleinhirn-Heterotopie sind Zottenreifungsarretierung und Chorangiomatose, zu einem geringeren Anteil auch Untergewicht und diffu-

se chronische Durchblutungs-minderung der Plazenta relevant.

Bei Strukturunreife des Großhirns und des Kleinhirns lag an der Plazenta zu etwa $\frac{3}{4}$ eine Zottenreifungsarretierung vor, zu etwa $\frac{1}{4}$ ein Untergewicht und/oder eine diffuse chronische Durchblutungs-minderung. Bei Strukturunreife des Kleinhirns war außerdem eine Zunahme von diffuser chronischer Durchblutungs-minderung zu verzeichnen.

Für Ganglienzelldifferenzierungshemmung des Großhirns waren Zottenreifungsarretierung und Chorangiomatose wesentlich relevant. Bei der entsprechenden Störung des Kleinhirns waren vermehrt gleichzeitig mit diesen Plazentationsstörungen Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung der Plazenta nachweisbar.

Bei Gyrusminderwuchs des Großhirns und Kleinhirns stand an der Plazenta eine Zottenreifungsarretierung im Vordergrund. Bei Gyrusminderwuchs des Kleinhirns war außerdem vermehrt Untergewicht der Plazenta nachzuweisen (Tab.17 u. 18).

Die vorrangige Bedeutung von Zottenreifungsarretierung war keineswegs aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens an Plazenten von Früh- und Reifgeborenen zu erwarten (14 mal gegenüber z.B. 26 mal Plazentauntergewicht).

Hirnentwicklungsstörungen kamen auch ohne pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen zur Beobachtung. Hierbei handelte es sich jedoch fast ausschließlich um geringgradig ausgeprägte Migrationshemmung des Großhirns und Kleinhirns. Dies bestätigt die Annahme einer begrenzten Variationsbreite der Neuroblasten-Migration (vgl. S.73 u.78-79). Umgekehrt ließen sich an einigen Plazenten pathogenetisch relevante Veränderungen nachweisen, ohne daß entsprechende Entwicklungsstörungen am zugehörigen Großhirn und Kleinhirn aufgetreten wären, mit Ausnahme von geringgradig ausgeprägten Störungen, wobei es sich wiederum vorwiegend um Migrationshemmung handelte. An den Plazenten lag in diesen Fällen meist eine Zottenreifungsretardierung vor (Tab.19, vgl. u.a.S.91).

- e) Plazentaveränderungen bei unterschiedlich starker Ausprägung von Entwicklungsstörungen am Großhirn und am Kleinhirn

Zu 1/3 der vergleichbaren Groß- und Kleinhirne lagen an den zugehörigen Plazenten kompensatorische Veränderungen vor. Als solche sind zu betrachten: dissoziierte Zottenreifungsstörung mit vorzeitiger Endzottenvaskularisation und kompensatorische Angiomatose. Diese Plazentaveränderungen wurden überwiegend bei hypotrophen Kindern gesehen.

Eine wirksame Kompensation in der Weise, daß Kleinhirnentwicklungsstörungen geringer ausgeprägt waren als die entsprechenden Störungen am Großhirn, ließ sich in der Tat bei einem hypotrophen Frühgeborenen und zwei hypotrophen Reifgeborenen nachweisen, trotz an der Plazenta vorliegender schwerer pathogenetisch relevanter Plazentaveränderungen (Tab.20, S.59, untere Spalte unter "Großhirn mehr").

Für die am Großhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen ließ sich eine größere Häufigkeit der sich früher manifestierenden Plazentationsstörungen ermitteln, für die am Kleinhirn ausgeprägteren Entwicklungsstörungen waren sich später manifestierende Störungen - Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungsminde- rung der Plazenta - bezeichnend (Tab.20). Inwieweit kompensatorische Plazentaveränderungen das Ausmaß der Hirnentwicklungsstörungen mindernd beeinflußt haben, läßt sich im nachhinein nicht beurteilen.

- f) Hirnentwicklungsstörungen bei fetaler Entwicklungsabweichung

Hirnentwicklungsstörungen ließen sich bei Früh- und Reifgeborenen aller drei Gewichtsklassen nachweisen. Bei Hirnentwicklungsstörungen eutropher und hypertropher Kinder lagen an den Plazenten grundsätzlich gleichartige Veränderungen vor wie an den Plazenten hypotropher Kinder. Tempo und Ausmaß der Veränderungen bestimmen jedoch das Ausmaß der Hirnentwicklungsstörungen. Somit wird verständlich, daß hypotrophe Kinder - entsprechend

der Kombinationen starker ausgeprägter pathogenetisch relevanter Plazentabefunde - am häufigsten und schwersten von Hirnentwicklungsstörungen betroffen waren, und von diesen wiederum die Reifgeborenen, die die Schäden an der Plazenta am längsten überlebt hatten, während es bei den meisten anderen Kindern durch akut auftretende Plazentaveränderungen zu Frühgeburtlichkeit oder Tod gekommen war. Zusammenhänge zwischen Mortalität und Zunahme von Körpergewicht und Reifealter waren bereits eingangs aufgefallen (vgl. Abschnitt III 1., S.13).

E. Mütterliche Faktoren bei unterschiedlicher Fetalentwicklung und Hirnentwicklungsstörungen

Für die Genese der fetalen Hypotrophie werden Primiparität (NORTH, 1966; THALHAMMER, 1967; EMMRICH u. LÄSSKER, 1971), Zwillingsgeburt (NABYE, 1966; KUBLI, 1967), Gestose (KUBLI, 1967; KLOOS u. VOGEL, 1974), Nikotinabusus (BUSCH, 1972; KLOOS u. VOGEL, 1974), genetisch-chromosomale Erkrankungen, Virusinfektionen wie Röteln und Zytomegalie, außerdem Toxoplasmose verantwortlich gemacht (THALHAMMER, 1967; KUBLI, 1967).

Ein erhöhtes Risiko für eine "natale Enzephalopathie" haben nach JOPPICH und SCHULTE (1968, S.287) Kinder Mehrgebärender über 35 und Erstgebärender über 30 Jahren, ferner Kinder von Frauen zwischen 15 und 20 Jahren, vorwiegend aus geburtshilflich mangelhaft betreuten niederen sozialökonomischen Klassen. Auch Erstgeborene und Kinder nach 8 Schwangerschaften haben ein erhöhtes Risiko.

Konstitution und Ernährung konnten mit einer Ausnahme (vgl.S.84) mangels anamnestischer Angaben in den Krankenblättern hier nicht berücksichtigt werden. Das gleiche gilt für Nikotinabusus. Genetisch-chromosomale Erkrankungen waren aus methodischen Gründen zu selektieren (vgl.S.11). Zwillingsgeborene waren bei hypotrophen und eutrophen Kindern vertreten, auf Unterschiede konnte nur gelegentlich eingegangen werden (S.94). Relevante Infektionskrankheiten lagen nicht vor. Engere Beziehungen zwischen Erstgebärenden über 30 bzw. Mehrgebärenden über 35 Jahren und fetaler Entwicklungsabweichung sowie Hirnentwicklungsstörungen traten nicht sonderlich hervor (vgl.S.65 u. Tab.22, S.66).

Stattdessen waren bei Müttern hypotropher Kinder nach vorliegender Untersuchung anamnesticch jugendliches Alter, Unverheiratet-Sein, junge Multiparität und EPH-Gestose auffallend, sowie häufig zusätzlich "mangelnde Schwangerenfürsorge". Pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen ließen sich am häufigsten bei EPH-Gestose (4 von 4), Unverheirateten (10 von 11), jungen Multiparae (5 von 6) und Müttern jugendlichen Alters (9 von 12) ermitteln.

Bei Vorliegen pathogenetisch relevanter Plazentaveränderungen wurden meist schwere Hirnentwicklungsstörungen beobachtet (Tab.22). - Besonders betroffen waren hypotrophe Früh- und Reifgeborene. - Überraschenderweise lagen schwere Hirnentwicklungsstörungen vergleichsweise am häufigsten bei Kindern unverheirateter Mütter vor (9 von 11). Dieser Befund wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß bei den hier untersuchten ledigen und geschiedenen Müttern stets ungünstige Sozialverhältnisse, mangelnde Inanspruchnahme der ärztlichen Schwangerenberatung und fehlendes Interesse am Kind eine Rolle spielten, zusätzlich häufig jugendliches Alter und Multiparität. - Nach KLOOS (persönliche Mitteilung) ist die Ursache der Gefährdung der Kinder bei Müttern jugendlichen Alters^{u.a.} in der Labilität des Kreislaufs junger Mütter zu suchen.

EPH-Gestose ist nach KLOOS und VOGEL (1974) ein ätiologischer Faktor sowohl bei fetaler Hypotrophie als auch bei fetaler Hypertrophie. Monosymptomatische Formen der Gestose wurden hier in allen Kontingenten angetroffen, EPH-Gestose jedoch ausschließlich bei Müttern hypotropher Kinder, wobei stets pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen vorlagen. Drei der vier betroffenen Kinder wiesen schwere Hirnentwicklungsstörungen auf. - In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von CLEMETSON (1954) von Interesse, in der bei EPH-Gestose eine Erniedrigung des Aminosäurespiegels im fetalen Blut als Folge einer Transportstörung des Chorionepithels nachgewiesen wurde.

Ein wesentlicher ätiologischer Faktor der fetalen Hypertrophie ist ein manifester oder latenter Diabetes mellitus. Hier wurde ein Diabetes mellitus bei drei von sechs Müttern hypertropher

Früh- und Reifgeborener diagnostiziert, allerdings erst bei der Aufnahme in die Klinik. Bis auf Zottenreifungsretardierung und Chorangiomasose geringen Grades wurden keine pathogenetisch relevanten Plazentaveränderungen beobachtet, entsprechend ließen sich keine wesentlichen Hirnentwicklungsstörungen nachweisen. Dagegen beschrieb KLOOS (1952) bei Kindern von diabetischen Müttern mit komplikativer Angiomasose Entwicklungshemmungen des ZNS wie Mikrozephalie. Gelegentlich kann ein Diabetes mellitus mit schweren vasculären Nierenschäden Ursache einer fetalen Hypotrophie sein (JOPPICH u. SCHULTE, 1968), was hier keimmal der Fall war. Bei drei Kindern mit fetaler Hypertrophie ließen sich keine ätiologischen Faktoren ermitteln. Dies ist auch nach KLOOS und VOGEL (1974) in etwa 40 % nicht möglich. Übertragung, Blutgruppen-unverträglichkeit und Hydrops congenitus lagen ebenfalls nicht vor, auch keine Plakopathia diabetica (VOGEL, 1967), bei der nach vorliegenden Untersuchungen Hirnentwicklungsstörungen zu erwarten gewesen wären.

F. Folgen der Hirnentwicklungsstörungen

Die Folgen der in dieser Studie beobachteten Hirnentwicklungsstörungen konnten nicht Gegenstand der Untersuchung sein, da neurologische Untersuchungen, sofern die Kinder einige Tage überlebten, wegen postpartaler Anpassungsstörungen und zum Tode führender Erkrankungen nicht verwertbar waren (vgl. S.20). Umgekehrt ist nicht sicher bekannt, welche neurologischen Störungen den hier untersuchten Hirnentwicklungsstörungen zuzuordnen sind.

JACOB (1956) sah einen Zusammenhang zwischen Mikrenzephalie sowie ausgedehnter symmetrischer Migrationshemmung und Schwachsinn in Verbindung mit epileptischen Anfällen. Auch SCHALTENBRANDT (1951) vertrat die Ansicht, daß durch eine fehlerhafte Architektur der Hirnrinde ein irritativer, zum epileptischen Anfall führender Reiz gesetzt werden könne. DOBBING (1971) vermutete, daß den Intelligenz- und Verhaltensstörungen hypotropher Kinder eine Störung der Mikroarchitektur der Hirnrinde zugrunde liege.

Auf einige Beobachtungen anderer Autoren wurde bereits in der Pathogenese hingewiesen (S.83). WARKANY u.a. (1961) fanden bei

intrauteriner Wachstumsretardierung Mikrozephalie und geistige Retardierung im Kindesalter. Bei einer vergleichenden Longitudinalstudie von BRANDT und SCHRÖDER (1971) blieben Wachstum und Entwicklung von Mangelgeburten während einer 18-monatigen Beobachtungszeit hinter der von Frühgeborenen, die sich ihrem Konzeptionsalter entsprechend entwickelten, zurück. Anhand neurophysiologischer Parameter stellte SCHULTE (1971) ein Entwicklungsprofil Neugeborener auf: Nach chronisch abnormer Schwangerschaft ist dieses ganz unregelmäßig und zeigt Art und Ausmaß der Schädigung durch die Fetopathie an. CRAVIOTO und DeLICARDIE (1975) berücksichtigten in ihrer Studie eine Reihe von Umweltfaktoren. Das Zurückbleiben der Entwicklung der Sprache ließ sich nicht allein auf sozialökonomische Bedingungen zurückführen, ein wesentlicher Faktor war das Ausmaß der Mangeler ernährung. HERTZIG u.a. (1972) konnten Zusammenhänge zwischen Mangeler ernährung während der ersten beiden Lebensjahre und erniedrigtem Intelligenzquotienten während der Schuljahre aufweisen.

Tierexperimentell liegen Beobachtungen vor über erhöhte Reizbarkeit (SMART u. DOBBING, 1971), Störungen der Bewegungskoordination (LYNCH u.a., 1975) sowie über Verhaltensweisen (LEVITZKI, 1975), die sich als "Apathie und soziale Zurückgezogenheit" bezeichnen lassen (LEWIN, 1975, Übersichtsreferat).

In welchem Ausmaß und ob überhaupt Hirnentwicklungsstörungen postnatal ausgeglichen werden können, ist zur Zeit nicht abzuschätzen. Nach DOBBING (1971) ist der eingetretene Schaden irreversibel. Allerdings weisen DOBBING und SANDS (1973) darauf hin, daß 5/6 des Hirnwachstumsspurts beim Menschen postnatal erfolgen, es sei daher wichtig, während dieser entscheidenden Zeit die bestmöglichen Umweltbedingungen zu schaffen. Hiernach ist anzunehmen, daß die weitere Entwicklung eines durch Mangeler ernährung geschädigten Kindes wesentlich von der postnatalen Ernährung abhängig ist und davon, in welches soziale Milieu es kommt. Da nach SCOTT u. USHER (1966) die intrauterine Mortalität 7,7 % und die neonatale Sterblichkeit 9,5 % beträgt, muß der Kliniker in hohem Maße mit dem Vorkommen von Hirnentwicklungsstörungen rechnen.

VI. Zusammenfassung

1. Aus einer laufenden Reihe von Kinderobduktionen wurden 51 perinatal verstorbene Früh- und Reifgeborene ausgesondert, davon waren 33 hypotroph, 12 eutroph und 6 hypertroph.
2. Vergleichende Untersuchungen ergaben: In der Fetalperiode korrelieren Hirnwachstum und Körperwachstum. Hirngewicht und Kopfumfang sind direkt korreliert. Bei fetaler Entwicklungsabweichung ist das Hirnwachstum weitgehend konstant und das Hirngewicht etwa dem Alter entsprechend. Hieraus erklärt sich, daß bei fetaler Hypotrophie das Körperwachstum hinter dem Hirnwachstum zurückbleibt. Umgekehrt haben Hypertrophie ein relativ kleines Gehirn. Erst bei schwerer fetaler Hypotrophie, insbesondere bei Mangelgeburten ad terminum treten schwere Hirnwachstumsstörungen auf.
3. Die vergleichende histologische Untersuchung wurde auf die Präzentralregion des Großhirns und auf die Kleinhirnrinde beschränkt. Die Präzentralregion zeichnet sich durch frühes Einsetzen und allmählichen Ablauf der Differenzierung aus. An der Kleinhirnrinde vollziehen sich bestimmte Reifungsvorgänge erst in den letzten Schwangerschaftsmonaten, sind dagegen kurz nach der Geburt weitgehend abgeschlossen.
4. Folgende Entwicklungsstörungen wurden an Großhirn- und Kleinhirnrinde untersucht: Hemmung der Migration, Struktur unreife, Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung und Störung der Windungsbildung.
5. Die einzelnen Hirnentwicklungsstörungen stehen häufig in engen Wechselbeziehungen zueinander. Sie stehen außerdem in Beziehung zur Hirnwachstumsstörung. Gyrusminderwuchs des Großhirns - die häufigste stärker ausgeprägte Entwicklungsstörung - ist als Folge verminderten Hirnwachstums und kombinierter Hirnentwicklungsstörungen aufzufassen. Die Störung der Windungsbildung und Hirnuntergewicht sind ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen histologisch nach-

weisbarer Entwicklungsstörungen am Großhirn und am Kleinhirn.

6. Die Kleinhirnrinde war von Entwicklungsstörungen häufiger und stärker betroffen als die Großhirnrinde, entsprechend zeitlich unterschiedlich ablaufender Reifungsprozesse und entsprechend der terminationskritischen Phase einer chronischen nutritiven Plazentainsuffizienz in der Fetalperiode.
7. Hirnentwicklungsstörungen fanden sich bei perinatal verstorbenen Früh- und Reifgeborenen aller drei Gewichtsrgruppen. Bei fetaler Hypotrophie - insbesondere bei Kindern mit Geburtsgewichten unter der 1. Perzentile und bei Reifgeborenen - waren die schwersten Formen von Hirnwachstumsstörungen und Hirnentwicklungsstörungen anzutreffen.
8. Den Hirnentwicklungsstörungen liegen Störungen des Eiweißstoffwechsels infolge chronischer nutritiver Plazentainsuffizienz zugrunde. Die nutritive Insuffizienz der Plazenta basiert auf einer schweren Zottenreifungsarretierung gekoppelt mit Untergewicht und/oder chronischer Durchblutungsstörung.
9. Eine besondere Bedeutung ist der sich ab der 3. Schwangerschaftswoche manifestierenden "embryonalen" Reifungsarretierung des Chorion zuzumessen: Bei Vorliegen dieser Reifungsstörung der Plazenta fanden sich vermehrt innere Großhirn-Heterotopien, aber auch die sich später manifestierenden Hirnentwicklungsstörungen - äußere Großhirn-Heterotopien, ferner am Großhirn und Kleinhirn Unreife der Rindenstruktur, Hemmung der Ganglienzelldifferenzierung und Gyrusminderwuchs. Daneben sind für die sich später manifestierenden Hirnentwicklungsstörungen die sich später etablierenden Reifungsstörungen - Chorangiomatose und dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife - sowie Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungs-minderung der Plazenta pathogenetisch relevant.

Eine engere Beziehung ließ sich ferner zwischen Untergewicht der Plazenta und Hirnuntergewicht nachweisen. Besonders bei stärker ausgeprägten Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde waren vermehrt sich später manifestierende und wirksam werdende pathogenetisch relevante Plazentaveränderungen anzutreffen wie Untergewicht und diffuse chronische Durchblutungsminde- rung der Plazenta. Kompensatorische Veränderungen an der Plazenta können das Ausmaß von Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde vermindern.

10. Auch bei eutrophen und hypertrophen Früh- und Reifgeborenen waren Hirnentwicklungsstörungen zu beobachten. Sie konnten meist ebenfalls durch Reifungsstörungen, seltener durch diffuse chronische Durchblutungsminde- rung und Untergewicht der Plazenta erklärt werden. Sie kamen seltener vor und waren weniger stark ausgeprägt.
11. Unter den anamnestischen mütterlichen Faktoren traten bei fetaler Hypotrophie mit schweren Hirnentwicklungsstörungen besonders EPH-Gestose, Unverheiratet-Sein, junge Multiparität und jugendliches Alter der Mütter hervor. Daneben ließen sich vielfach ungünstige Sozialverhältnisse, mangelnde Inanspruchnahme der ärztlichen Schwangerenberatung und mangelndes Interesse am Kind eruieren. - Genetische Erkrankungen waren nicht bekannt, wesentliche Infektionskrankheiten lagen nicht vor.
12. Postnatale Hirnschäden werden somit nicht nur durch asphyktisch bedingte Hirndystrophie hervorgerufen, sondern auch durch nutritive Mangel- effekte induziert, und zwar sowohl durch direkte schwere Malnutrition der Mutter während der Schwangerschaft als auch - wie hier nachgewiesen wurde - durch plazentogene Unterernährung des Feten. Für Pädiatrie und Soziologie dürften diese zerebralen Folgestörungen einer chronischen nutritiven Plazentainsuffizienz insofern erhöhtes Interesse beanspruchen, als nur 10 % der "small-for-date-babies" in der Perinatalperiode sterben und zudem die Gefahr der Potenzierung der in der Fetalperiode erworbenen

Hirnschäden durch perinatale Asphyxie, Anämie und Schock besteht.

13. Hirnentwicklungsstörungen gelten als irreparabel. Den hier untersuchten Hirnentwicklungsstörungen stehen in der Literatur Beobachtungen von Intelligenz- und Verhaltensstörungen sowie Störungen der Bewegungskoordination bei fetaler Mangelentwicklung gegenüber. Es bedarf weiterer Bemühungen, die Zusammenhänge zu klären.

VII. Literaturverzeichnis

- ADLARD, B.P.F., J. DOBBING: Vulnerability of developing brain.
III. Development of four enzymes in the brains of normal and undernourished rats.
Brain Research 28 (1971) 97-107.
- BRANDT, I., R. SCHRÖDER: Postnatales Wachstum und psychische Entwicklung der Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 119 (1971) 275-282.
- BROWN, R.E.: Organ weight in malnutrition with special reference to brain weight.
Develop. Med. Child. Neurol. 8 (1966) 512-522.
- BROWN, R.J.K.: Hypoglykämie bei Neugeborenen.
Ames/diagnostica 2 (1968) 10-11.
- BUSCH, W.: Die Placenta bei der fetalen Mangelentwicklung.
Arch. Gynäk. 212 (1972) 333-357.
- CHURCHILL, J.A., J.W. NEFF, D.F. CALDWELL: Birth weight and intelligence.
Obstet. Gynec. 28 (1966) 425-429.
- CLARA, M.: Das Nervensystem des Menschen.
Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1955.
- CLEMETSON, C.A.B., J. CHURCHMAN: The placental transfer of amino-acids in normal and toxæmic pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 61/I (1954) 364-371.
- CONEL, J. LeROY: The postnatal development of the human cerebral cortex. Cambridge/Mass.:
Harvard Univ. Press 1939, 1941, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963.
- CRAGG, B.G.: The development of cortical synapses during starvation in the rat.
Brain 95 (1972) 143-150.
- CRIVIOTO, J., E. DELICARDIE: Longitudinal study of language development in severely malnourished children.
In: Nutrition and mental functions, hrsg. von G. SERBAN.
Plenum Press, New York and London 1975 (S.143-191).
- CREVELD, S. van: Nutrition of the pregnant woman in relation to malformations of the new born.
Gynaecologia (Basel) 124 (1947) 299-312.
- DELONG, G.R.: Histogenesis of fetal mouse isocortex and hippocampus in reaggregating cell cultures.
Develop. Biol. 22 (1970) 363-583.
- DIEMER, K.: Grundzüge der postnatalen Hirnentwicklung.
In: Fortschritte der Pädologie, hrsg. von F. LINNEWEH.
Springer Verlag, Berlin-New York 1968 (S.1-25).

- DOBBING, J.: The effect of undernutrition on myelination in the central nervous system.
Biol. Neonat. 9 (1965/66) 132-147.
- DOBBING, J.: Undernutrition and the developing brain: the use of animal models to elucidate the human problem.
In: Normal and abnormal development of brain and behaviour, hrsg. von G.B.A. STOELINGA, J.J. v.d. WERFF TEN BOSCH.
Leiden University Press, Leiden 1971 (S.20-38).
- DOBBING, J.: s.u. LEWIN, R.
- DOBBING, J., J. SANDS: Timing of neuroblast multiplication in developing human brain.
Nature (London) 226 (1970) 639-640.
- DOBBING, J., J.W. HOPEWELL, A. LYNCH: Vulnerability of developing brain: VII. Permanent deficit of neurons in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition.
Exp. Neurol. 32 (1971) 439-447.
- DOBBING, J., J. SANDS: Quantitative growth and development of human brain.
Arch. Dis. Child. 48 (1973) 757-767.
- EMMRICH, P.: Pathologisch-anatomische Befunde an den Nachgeburtten untergewichtiger Neugeborener.
Z. Geburtsh. Perinat. 178 (1974) 393-401.
- EMMRICH, P., G. LÄSKER: Morphologische Plazentabefunde bei Neugeborenen mit intrauteriner Mangelentwicklung.
Path. Microbiol. 37 (1971) 57-72.
- EWERBECK, H., W.M. FISCHER, N. HERSCHKOWITZ, K. KLOOS, J.H. MENKES, K. SCHREIER, M. WINICK: Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung.
(Ein schriftliches Symposium)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 233-256.
- FILIMONOFF, I.N.: Zur embryonalen und postembryonalen Entwicklung der Großhirnrinde des Menschen.
J. Psychol. u. Neurol. 39 (1929) 323-389.
- FOSS, I., M. VOGEL: Über Beziehungen zwischen Implantationschäden der Plazenta und Plazentationsstörungen.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 176 (1972) 36-44.
- GRUENWALD, P.: Chronic fetal distress and placental insufficiency.
Biol. Neonat. 5 (1963) 215-265.
- HALLERVORDEN, J., J.-E. MEYER: Cerebrale Kinderlähmung.
In: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. XIII/4, hrsg. von W. SCHOLZ. Springer Verlag, Berlin 1956 (S. 194-212).
- HERSCHKOWITZ, N. s.u. EWERBECK, H.

- HERTZIG, M.E., H.G. BIRCH, S.A. RICHARDSON, J. TIZARD: Intellectual levels of school children severely malnourished during the first two years of life.
Pediatrics 49 (1972) 814-824.
- HIS, W.: Die Formentwicklung des menschlichen Vorderhirns vom Ende des ersten bis zum Beginn des dritten Monats.
Abh. d. Math. Phys. Cl. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 15 (1889) 675-735.
- HIS, W.: Die Entwicklung des menschlichen Gehirnes während der ersten Monate.
Hirzel, Leipzig 1904.
- HOSEMANN, H.: Ernährung und fötale Entwicklung.
Dtsch. med. Wschr. 35/36 (1947) 507-511.
- HOSEMANN, H.: Schwangerschaftsdauer und Neugeborenengewicht.
Arch. Gynäk. 176 (1949) 109-123.
- JACOB, H.: Angeborener erblicher Schwachsinn einschließlich "befundlose Idioten" sowie Megalencephalie bei angeborenem Schwachsinn.
In: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. XIII/4, hrsg. von W. SCHOLZ, Springer Verlag, Berlin 1956 (S. 58-81).
- JAKOB, A.: Das Kleinhirn.
In: Hdb. Mikr. Anat. IV/1, hrsg. von W. v. MÖLLENDORFF, Springer Verlag, Berlin 1928 (S. 674-916).
- JELLINGER, K.: Persistent matrix cell nests in human cerebellar nuclei.
Neuropädiatrie Vol.5, No.1 (1974) 28-33.
- JOPPICH, G., F.J. SCHULTE: Neurologie des Neugeborenen.
Springer, Berlin 1968.
- KAHLE, W.: Die Entwicklung der menschlichen Großhirnhemisphäre.
Springer, Berlin 1969.
- KLOOS, K.: Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter.
Virchows Arch. path. Anat. 321 (1952) 177-227.
- KLOOS, K.: Plazentare Ursachen von Hirnentwicklungsstörungen und Zuordnung zu Krankheitsbildern bei der Mutter.
In: Perinatale Medizin, Bd. IV, hrsg. von J.W. DUDENHAUSEN, E. SALING, Thieme, Stuttgart 1973 (S. 297-302).
- KLOOS, K., M. VOGEL: Placentationsstörungen. Histologische Untersuchungen über Placentareifungsstörungen am Routinematerial.
Virchows Arch. path. Anat. 343 (1968) 245-257.
- KLOOS, K., M. VOGEL: Placentationsstörung und Mißbildung.
(Kyematopathologische Aspekte der Teratogenese.)
Z. Geburtsh. Gynäk. 171 (1969) 54-69.

- KLOOS, K., M. VOGEL: Pathologie der Perinatalperiode. Grundlage, Methodik und erste Ergebnisse einer Kyematopathologie. Thieme, Stuttgart 1974.
- KOLB, G.: Durchschnittliche Hirngewichte von frühgeborenen und reifen Kindern bis zum Ende des 1. Lebensjahres. Zbl. Path. 94 (1956) 321-322.
- KUBLI, F.: Intrauterine Mangelernährung und Mangelentwicklung (intrauterine somatische Retardierung). Dtsch. med. Wschr. 92 Nr.42 (1967) 1924-1932.
- LARROCHE, J.C.: Quelques aspects anatomiques du développement cérébral (Einige anatomische Gesichtspunkte über die Entwicklung des Gehirns). Biol. Neonat. 4 (1962) 126-153.
- LEVITSKY, D.A.: Malnutrition and animal models of cognitive development. In: Nutrition and mental functions, hrsg. von G. SERBAN. Plenum Press, New York and London 1975 (S.75-89).
- LEWIN, R.: The poverty of undernourished brains. New Sci. 64 (1974) 268-271. Deutschsprachig: Gehirnschäden bei unterernährten Kindern. Die Weltwoche 1 (1975) 41-42.
- LUBCHENCO, L.O., C. HANSMAN, M. DRESSLER, E. BOYD: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 32 (1963) 793-800.
- LUBCHENCO, L.O., C. HANSMAN, E. BOYD: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live birth at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 37, No.3 (1966) 403-408.
- LUBCHENCO, L.O. et al.: Intrauterines Wachstum. In: Wissenschaftliche Tabellen, hrsg. J.R. Geigy A.G., Basel 1968 (S.688).
- LYNCH, A., J.L. SMART, J. DOBBING: Motor co-ordination and cerebellar size in adult rats undernourished in early life. Brain Res. 83 (1975) 249-259.
- MENKES, J.H., V. CHERNICK, B. RINGEL: Effect of elevated blood tyrosine on subsequent intellectual development of premature infants. J. Pediat. 69 (1966) 583-588.
- MENKES, J.H.: In: Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 233-256.

- MEYER, H.-H.: Die Massen- und Oberflächenentwicklung des fetalen Gehirns.
Virchows Arch. path. Anat. 300 (1937) 202-224.
- NAEYE, R.L.: Malnutrition. Probable cause of fetal growth retardation.
Arch. Path. 79 (1965) 284-291.
- NAEYE, R.L., K. BENIRSCHKE, J.W.C. HAGSTROM, C.C. MARCUS: Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn birth-weight data.
Pediatrics 37, No.3 (1966) 409-416.
- NORTH, A.F.: Small-for-dates neonates.
Pediatrics 38, No.6 (1966) 1013-1019.
- OSTERTAG, B.: Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung.
In: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. XIII/4, hrsg. von W. SCHOLZ. Springer Verlag, Berlin 1956 (S. 283-601).
- PETERS, G.: Mit Schwachsinn einhergehende Fehlbildungen und frühkindliche Zerstörungen des Gehirns und Rückenmarks sowie dysontogenetische Prozesse mit blastomatösem Einschlag.
In: Klinische Neuropathologie. Thieme, Stuttgart 1970, (S. 282-292).
- POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and infant.
Yearbook Medical Publishers, Chicago 1961 (S. 13).
- RAGER, G.: Die Entstehung der Insel (Insula Reilii) beim menschlichen Embryo.
Z. Morph. Anthropol. 64 (1972) 245-278.
- REICHWEIN, D., M. VOGEL: Formen und Häufigkeit materno-plazentarer Durchblutungsstörungen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichts- und Reifeklassen.
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 364-378.
- SCHALTENBRAND, G.: Die cerebralen Anfallsleiden.
In: Die Nervenkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1951 (S. 481-511).
- SCHAPER, A.: Die morphologische und histologische Entwicklung des Kleinhirns der Teleostier.
Anat. Anz. 9 (1894) 489-501.
- SCHAPER, A.: Zur Histologie des Kleinhirns der Petromyzonten.
Anat. Anz. 16 Ergh. (1899) 439-446.
- SCHREINER, W.E.: Die plazentaren Funktionen und ihre Störungen.
Gynaecologia (Basel) 161 (1966) 372-408.
- SCHRÖDER, H.: Pränatale Ernährung und kongenitale Anomalien.
Dtsch. med. Wschr. (1930) 351. - Fehlzitat (Originalarbeit) im Index medicus von 1928 bis 1940 nicht enthalten).

- SCHULTE, F.J., G. SCHREMPF, G. HINZE: Schwangerschaftserkrankungen, chronische Placentainsuffizienz und fetale Hirnentwicklung. Ein Entwicklungsprofil normaler und abnormer Neugeborener. Monatsschr. Kinderheilkd. 119 (1971) 291.
- SCOTT, K.E., R.H. USHER: Fetal malnutrition: Its incidence, causes and effects. Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966) 951-963.
- SMART, J.L., J. DOBBING: Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. Brain Res. 28 (1971) 85-95.
- SMART, J.L., J. DOBBING: Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. Brain Res. 33 (1971) 303-314.
- SOLCHER, H.: Zur Neuroanatomie und Neuropathologie der Frühfetalzeit. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie 127. Springer, Berlin 1968.
- SPATZ, H.: Physiologie und Pathologie der Stammganglien. Hdb. f. Physiol. 10 (1927) 218-417
- STARCK, D.: Die Evolution des Säugetiergehirns. Steiner, Wiesbaden 1962
- STARCK, D.: Embryologie. Thieme, Stuttgart 1965
- THALHAMMER, O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen. Thieme, Stuttgart 1967
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H., M. AUROUX, P. HAEGEL: Illustrated human embryology, Vol.III. Springer, New-York-London-Paris 1974
- VOGT, C., O. VOGT: Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. J. Psychol. Neurol. 25, Erg.H.1 (1919) 279-462
- VOGEL, M.: Plakopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus der Mutter. Virchows Arch. path. Anat. 343 (1967) 51-63.
- VOGEL, M.: Morphologische Äquivalente der respiratorischen und nutritiven Placentainsuffizienz. Arch. Gynäk. 213 (1973a) 224-226.
- VOGEL, M.: Placentamorphologische Aspekte zur Formalgenese Frühgeborener und untergewichtiger Neugeborener. In: Perinatale Medizin, Bd.IV, hrsg. von E. SALING, J.W. DUDENHAUSEN. Thieme, Stuttgart 1973 b (S.343-346).

- VOGEL, M.: Plazentagröße und -struktur als Voraussetzung für den Wachstumsstand des reifgeborenen Kindes bei der Geburt, mit besonderer Berücksichtigung der Plazentationsstörungen. Habilitationsschrift, Berlin 1975.
- WARKANY, J., B.B. MONROE, B.S. SUTHERLAND: Intrauterine growth retardation.
Amer. J. Dis. Child. 102 (1961) 249-279.
- WIGGLESWORTH, J.S.: Malnutrition and brain development.
Develop. Med. Child. Neurol. 11 (1969) 792-794.
- WINICK, M.: Malnutrition and brain development.
J. Pediat. 74 (1969) 667-679.
- WINICK, M.: Probleme des mangelnden Hirnwachstums bei perinataler Unterernährung. Kommentar: Fehlernährung und das Nervensystem bei Tieren und Menschen.
In: Perinatale Medizin, Bd.IV, hrsg. von E. SALING, J.W. DUDENHAUSEN. Thieme, Stuttgart 1973 (S.295-296).
- WINICK, M., P. ROSSO: Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children.
J. Pediat. 74 (1969) 774-778.
- ZAMENHOF, S., L. GRAUEL, E. van MARTHENS: Study of possible correlations between prenatal brain development and placental weight.
Biol. Neonate 18 (1971) 140-145.
- ZANGENMEISTER, W.: Die Altersbestimmung des Fötus nach graphischer Methode.
Z. Geburtsh. Gynäk 69 (1911) 127-142.

Herrn Professor Kloos danke ich für die Auswahl des
Themas und zahlreiche Anregungen, Herrn Professor Vogel
für viele wertvolle Hinweise, Herrn von Samson für die
Anfertigung der Graphiken, Frau Fabian für die Schreib-
arbeit. Besonders danke ich allen früheren Mitarbeitern
im Moabiter Krankenhaus sowie Freundinnen und Freunden,
die mich bei meiner Arbeit durch Gespräche, Durchsicht
der Arbeit und persönliche Beziehung unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 13.12.1941 in Borgsdorf/Brandenburg geboren, viertes Kind des Jugendfürsorgers Hermann Kirchmeier und der Volksschullehrerin Johanna Kirchmeier geb. Leucht.

Volksschule in Satteldüne auf Amrum und in Lübeck. 1953 bis 1962 Altsprachliches Gymnasium des Katharineum in Lübeck. Abitur am 26.2.1962.

Von 1962 bis 1966 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, bis 1968 an der Medizinischen Akademie in Lübeck. Staatsexamen am 26.2.1969. Während des Studiums 14-monatige Tätigkeit auf Intensivstationen mehrerer chirurgischer und internistischer Kliniken, ferner in einer Landesnervenklinik, Hautklinik und Hautpraxis. Von 1969 bis 1970 Medizinalassistent in der Chirurgie in Salzhausen bei Lüneburg und in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Geesthacht. Approbation am 7.8.1970.

Seit Ende 1970 in Berlin, Facharztausbildung in Pathologischer Anatomie bis 1974 im Städtischen Krankenhaus Moabit, nach längerer Unterbrechung 1975 bis 1976 im Städtischen Krankenhaus Wilmersdorf, anschließend zwei Monate im Klinikum Steglitz, ab April 1977 im Klinikum Charlottenburg.

Im Juli 1972 Beginn der Vorarbeiten zur Dissertation bei Professor Dr.med. K. Kloos. Abschluß des Manuskriptes im Dez. 1977.

DISSERTATIONS-DRUCK WALTER MONATH
Wichurastr. 58c Tel. 030/7754776/77 1 Berlin 46